

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

Буряківський
БУРЯКІВСЬКИЙ

« 02 » 09 2025 р.



МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Навчальна дисципліна

Інфекційні хвороби

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 222 «Медицина»

Освітньо-професійна програма: «Медицина»

Затверджено:

Засіданням кафедри інфекційних хвороб з курсом дерматовенерології Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від «29» серпня 2025 р.

Завідувач кафедри



Тетяна ЧАБАН

Розробники: Т.В. Чабан д-р мед. наук, професор; О.А. Герасименко канд. мед. наук, доцент;
О.В. Павленко О.С. канд. мед. наук

Лекція №1 «Поняття про інфекційний процес та інфекційні хвороби»

Багато інфекційних хвороб описано ще в глибокій старовині. Стародавньо-грецький лікар Гіппократ, філософ, вчена Авіцена описали багато інфекційних хвороб, запропонували методи лікування і захисту від них, хоча природа хвороб залишалася невідомою. Перший збудник інфекційної хвороби (збудник сибірки) був виділений в чистій культурі Р. Кохом в 1876г. і з того часу починається бурхливий розвиток мікробіології і інфектології.

В даний час налічують близько 2500 мікроорганізмів, які викликають інфекційні хвороби. По міжнародній класифікації інфекційні хвороби відносяться до 13 класів і 975 рубрик.

З 80-х років минулого століття відкрито більше 30 раніше невідомих патогенних пріонів, вірусів, хламідій і бактерій.

ЗБУДНИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ ВІДКРИТІ ЗА ОСТАННІ 25 РОКІВ

<i>Етіологічний чинник</i>	<i>Захворювання</i>
HIV-1, HIV-2	ВІЛ-інфекція, СНІД
Вірус гепатиту С	Гепатит С
Вірус гепатиту G	Гепатит G
Вірус гепатиту E	Гепатит E
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Борреліоз (хвороба Лайма)
Вірус Гуанаріто	Венесуельська геморагічна гарячка
Вірус Sabia	Бразильська геморагічна гарячка
Пріони	Хвороба Кройтцфельда-Якоба, куру, синдром Герстмана-Страусслера-Шейкера, фатальна сімейна безсоння, хвороба Альперсу, аміотрофічний лейкоспонгіоз.
Вірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS)	Важкий гострий респіраторний синдром
<i>Ehrlichia senettsu</i>	Ерліхіоз сенетсу
<i>Ehrlichia phagocytophila</i>	Гранулоцитарний ерліхіоз людини
Вірус грипу А (H7N1)	Грип А (Гонконг), пташиний

Такі області внутрішніх хвороб як ревматологія, пульмонологія або ге-патологія не можна собі представити без урахування інфекційного чинника. Часто інфекційний чинник визначає необхідність і результат хірургічного втручання. Неможливе лікування гінекологічних, урологічних, очних хвороб без його урахування. Безперечно встановлена асоціація вірусних гепатитів В і С з первинним раком печінки, існує певний зв'язок раки шийки матки з вірусом простого герпесу, вірусну природу мають лейкоз і лімфосаркома Беркету. Не викликає сумніву значення інфекційних агентів при бронхіальній астмі, артритах, менінгоенцефалітах. Крім того з'являється багато нових раніше невідомих захворювань. Тільки за останні два десятиріччя відкриті такі інфекційні захворювання як *Helicobacter pylori*, ВІЛ-інфекція, хвороба легіонерів, хвороба Лайму, ehrlichiosis, кріптоспоридіоз, геморагічні гарячки, викликані вірусом Марбурга, вірусом Ебола, гантавірусом та інші, відповідальні за виникнення виразкової хвороби шлунку, пневмонії, менінгоенцефаліту, шкірних захворювань, лімфаденопатій, серця і судин. На думку ряду дослідників, мир стоїть на порозі епідемії Т-клітинного лейкозу, який вже широко поширений в Японії і у ряді регіонів Латинської Америки. Таким чином лікар будь-якої спеціальності більшою чи меншою мірою стикатиметься з інфекційною патологією.

Існування інфекційних хвороб на Землі йде в старовину. Найстаріші архіви, коли людина навчилася записувати свої думки знаками указують на те, що він вже страждав від прокази, сказу, малярії, трахоми, грибкових, глистових і деяких інших захворювань.

Не дивлячись на те, що інфекційні хвороби існують так само довго як і саме життя вивчення їх почалося порівняно недавно. Це одна з молодих дисциплін медичної науки. Наукова історія інфекційних хвороб починається з кінця XIX століття, коли був введений термін «інфекційні хвороби» і коли було твердо встановлено, що причиною їх є мікроорганізми тобто організми, які видно тільки під мікроскоп.

Будь-яка інфекційна (заразлива) хвороба розвивається лише за наявності мікроорганізму, здатних викликати зміну при попаданні в макроорганізм (людини, тварини), що відповідає тим або іншим типом реакції на це впровадження в певних умовах зовнішнього середовища. При визначенні етапів цього явища користуються термінами «інфекція», «інфекційний процес» і «інфекційна хвороба». Об'єктивне обґрунтування цим визначенням дав академік А.Ф. Білібін. Під інфекцією слід розуміти наявність мікроорганізму, що упроставився в макроорганізм, і що викликав зміну з боку останнього. Інфекційний процес - це і є зміна, що виникла в результаті цього впровадження, але без клінічних проявів. Інфекційна хвороба - це фактично крайній ступінь інфекційного процесу, інакше кажучи, коли виниклі зміни стають помітними що самим постраждало або дослідником.

Таким чином, інфекційна хвороба - складний динамічний процес взаємодії мікроорганізму з макроорганізмом в певних умовах зовнішнього середовища, що виявляється з боку макроорганізму певними ознаками патології. Зовнішнє середовище (і соціальні чинники) роблять вплив на інфекційні хвороби, опосередкованих через ту або іншу ланку інфекційного процесу.

Інфекційний процес може бути результатом:

Моноінфекція - зараження одним видом збудника.

Коінфекція - зараження двома (і більш) різними збудниками.

Суперінфекція - нашарування на вже наявний інфекційний процес додаткової інфекції з іншим етіологічним чинником.

Реінфекція - нове зараження реконвалесцента тим же патологічним агентом, що приводить знову до розвитку інфекційного процесу - наслідок екзогенного інфікування.

Персистенція - тривале збереження збудника в організмі тварини або людини

В процесі еволюції склалися різні типи взаємин між мікро- і макроорганізмами. Для розуміння інфекційних хвороб необхідно відзначити основні види цих взаємин.

1. Зустріч і зіткнення організмів не має ніяких наслідків, ніякої реакції. У таких випадках говорять про видову, таку, що передається по спадку невосприімчивості до інфекції. Наприклад імунітет людини до чуми рогаатої скотини, геморагічної септицемії кішок і ін. (Симбіоз - symbiosis - Greek - state of living together)

2. Іноді зустріч організмів веде до симбіотичної співдружності. При цьому може бути відсутньою яка-небудь реакція з боку обох партнерів, виникає стан яке носить назву сапрофітизм.

Деякі дослідники під симбіозом розуміють будь-яку форму сожителства між представниками різних видів. До такого симбіозу вони в широкому сенсі слова відносять:

а) **synoikia** (Greek) - нейтральне співжиття при якому один вид користується іншим як житлом не заподіюючи йому шкоди;

б) **mutualism** - власне симбіоз взаємовигідний для обох організмів;

в) **commensalism** (лат. com - з, разом, mensa - стіл) також (фр. - commensa - иждивенец) взаємовідношення коли один організм отримує користь з іншого не ушкоджуючи його.

г) **parasitism** - мікроорганізм харчується за рахунок соків або тканин господаря, приносить йому певна шкода. До цієї форми симбіотичних відносин відносяться більшість інфекційних хвороб.

Аналізуючи патологічні процеси учені підрозділяють інфекційні хвороби на ендогенні і екзогенні.

Ендогенні захворювання або аутоінфекції виникають за рахунок власної мікрофлори, яка знаходиться на шкірі, в дихальному та травному трактах, кон'юнктиві, статевих шляхах. Через порушення регуляторних процесів, що забезпечують фізіологічну симбіотичну

рівновагу виникають осередкові, поширені і навіть генералізовані інфекційні процеси. Такого роду мікроорганізми отримали назви умовно патогенних або напівпаразитів.

Екзогенними інфекційними хворобами прийнято називати хвороби, які обумовлені надходженням мікробів в організм із зовнішнього середовища відносно яких даний макроорганізм не виробив достатньої резистентності.

Такий підрозділ є умовним і лише відносно правильним. Нерідко спостерігається коли виникла ендогенно інфекційна хвороба може стати небезпечною для тих, що оточують, як сама по собі так і через придбання симбіонтом нових біологічних властивостей.

Якщо інфекційне захворювання викликається одним видом мікроба, то воно називається простим. Якщо в захворюванні бере участь два або більш мікробних агента, то говорять про змішану інфекцію або мікст-інфекції. Приєднання однієї інфекції до іншої може впливати на інфекційний процес в різних напрямках то підсилюючи його, то навпаки знижуючи його інтенсивність і ступінь проявів. Таким чином при вивченні інфекційної патології ми повинні зважати не тільки на збудників як струмовими, але і з їх асоціаціями. Так, особливу схильність приєднуватися до інших захворювань і давати почало вторинному патологічному процесу має сальмонельозна інфекція, це явище отримала назва нозопаразитизма (nosos - Greek - хвороба).

Зростання числа захворювань, що викликаються умовно-патогенними збудниками, значною мірою пов'язане із зміною реактивності організму і особливо імунної відповіді, яка, як правило, в цих випадках формується у край повільно і є неповноцінною.

Багато умовно-патогенних як і знов відкритих мікроорганізмів характеризуються внутріклітинною локалізацією збудників. Такі інфекції здатні викликати поширеніші патологічні порушення і їх важче діагностувати і лікувати.

Якщо проникнення мікроорганізму в макроорганізм - це агресія, то для першого – це спосіб виживання, обумовлений, в основному, наявністю певних механізмів для виживання, як виду (Дж. Моудлер, 1965г.).

Мова, таким чином, йде про функції життєзабезпечення мікроорганізмів. Ними є: ініціація, живлення, розмноження, вихід в зовнішнє середовище і виживання за змінних умов як в макроорганізмі, так поза нього. Виживання можливо в звичайних формах, у вигляді цист або спор.

У розвитку хвороби значення мають нижче перераховані чинники.

Чинники мікроорганізму:

Патогенність - здатність викликати захворювання (патогенні, умовно-патогенні, непатогенні (сапрофіти) мікроорганізми).

Вірулентність - ступінь патогенності при певному способі зараження.

Токсигенність - здатність утворювати речовини, що надають токсичну дію на весь організм і (або) на окремі органи і системи.

Інвазивна - здатність проникати в людський організм, переборюючи його захисні бар'єри, розповсюджуватися і розмножуватися в нім.

Вхідні ворота або місце аплікації збудників можуть бути різними. Одні збудники накопичуються і проникають через слизисту оболонку дихальних шляхів, інші - через слизову оболонку кишкового тракту, треті – через пошкоджені або непошкоджені покриви, четверті, - лише при занесенні їх безпосередньо в кров. Є такі збудники (чума, туляремія, сибірка і ін.), які заносяться будь-якими шляхами.

Кількість мікроорганізмів, що потрапили в макроорганізм, також може бути неоднаковою. У дослідях на добровольцях встановлено, що для зараження холерою необхідно від 1млн. до 1000млн. мікробних тіл, сальмонельозами - десятки і сотні тисяч, а шигельозами - десятки і сотні особин.

Чинники макроорганізму:

- ✓ стать
- ✓ вік
- ✓ генетичні особливості
- ✓ наявність супутніх захворювань і їх характер
- ✓ імунний статус

- ✓ неспецифічні чинники захисту
- ✓ психічний і емоційний статус

Перехід (перенесення) з організму хворої людини (тварини) в здоровий організм є епідемічним процесом, основними ланками якого є джерело інфекції (живий організм, в якому відбувається накопичення мікроорганізмів і їх виведення) і механізм передачі - спосіб перенесення (переходу) збудника, визначуваний місцем його локалізації. Третя ланка епідемічного ланцюга - сприйнятливість макроорганізму (колективу), залежна від неспецифічної резистентності і наявності імунітету. Необхідно пов'язувати це з умовами зовнішнього середовища (природні чинники і соціальні умови).

Першим етапом розвитку інфекційної хвороби є зараження. Після первинного накопичення збудника в області вхідних воріт може виникнути місцевий інфекційний процес (бешихове запалення, ангіна, дизентерія, рино-фарингіт, набухання пейєрових бляшок при черевному тифі), або патологічний процес, що розповсюджується далі лімфогенним, гематогенним або іншим шляхом. При занесенні збудника в кров розвивається бактеріємія (вірусемія), що супроводжується, як правило, лихоманкою, інтоксикацією та іншими проявами хвороби.

Подальша (вторинна) локалізація збудника може бути різною: занесення його в оболонки мозку, печінку, скупчення лімфоїдних елементів, капіляри, дрібні судини і інші органи і тканини. Все залежить від того, де найбільш оптимальні умови для накопичення патогенних мікроорганізмів. Віруси грипу, наприклад, накопичуються в ендотелії капілярів і дрібних судинах, що викликає порушення їх цілісності і сприяє виходу рідкої частини крові в тканині, в результаті чого розвивається набряк мозку, легенів і інших органів. Занесення в органи особистих патогенних мікроорганізмів супроводжується клінічними проявами характерними для тієї або іншої хвороби - висип, збільшення печінки, селезінки, ураження суглобів, нирок, речовини мозку і ін.

Подальша доля мікроорганізмів наступна – частина їх під впливом захисних чинників руйнується, частина виводиться в зовнішнє середовище. З погляду методології – це явище двозначне: для макроорганізму – це захист, з іншого боку, якась частина мікроорганізмів, виведених з хворого організму врешті-решт заноситься тим або іншим шляхом здоровій людині, чим і підтримується епідемічний процес.

У ряді випадків певна частина мікроорганізмів, зазнавши зміни. Може залишитися в органах і тканинах макроорганізму на різний час, підтримується уповільнений інфекційний процес, бактеріовиделенням, що супроводжується, а іноді і віддаленими (через роки) рецидивами. Це, звичайно, лише схема, проте і вона допомагає уявити собі розвиток хвороби і можливі її наслідки.

Чинники навколишнього середовища

- ✓ температура
- ✓ вологість
- ✓ хімічне і радіаційне забруднення
- ✓ безконтрольний прийом антибіотиків
- ✓ живлення з дефіцитом необхідних вітамінів і мікроелементів

Інфекційні хвороби відрізняються від інших поряд особливостей, властивих тільки ним.

Особливості інфекційних хвороб:

1. наявність в організмі живого збудника;
2. людина стає джерелом інфекції, може заражати інших людей; ступінь заразливості визначається властивостями збудника, його локалізацією, періодом хвороби;
3. для багатьох інфекційних хвороб характерна масовість ураження населення (епідемія, пандемія);

4. для інфекційного захворювання характерна циклічність течії: наявність певних періодів хвороби;
5. формування імунітету після перенесеного захворювання.

Періоди в перебігу інфекційних хвороб:

- ✓ інкубаційний (від зараження до перших клінічних проявів);
- ✓ початковий (перші дні хвороби, перші клінічні прояви);
- ✓ розпал хвороби (найбільша виразність клінічних симптомів, пов'язаних з особливостями збудника);
- ✓ період стихання клінічних проявів, обумовлений активацією захисних реакцій організму і ефектом лікувальних заходів;
- ✓ одужання (або хронізація, резидуальні явища)

З метою систематизації інфекційних хвороб запропоновані різні класифікації.

***Міжнародна класифікація інфекційних хвороб
відповідно до видової специфіки збудника***

1. вірусні
2. бактерійні
3. мікоплазменні
4. хламідійні
5. рикетсіози
6. спірохетози
7. мікози
8. протозойні
9. гельмінтози

Класифікація інфекційних хвороб (за екологічним принципом)

1. антропонози (джерело інфекції - людина)
2. зоонози (джерело інфекції - тварина)
3. сапронози (джерело інфекції - навколишнє середовище)

***Класифікація інфекційних хвороб (за механізмом передачі)
(Л.В. Громашевський)***

Група інфекцій	Первинна локалізація збудника	Механізм передачі
кишкові	травний тракт	фекально-оральний
дихальних шляхів	дихальні шляхи	повітряно-краплинний
кров'яні	кров	трансмисивний
зовнішніх покривів	зовнішні покриви	контактний

Є ряд інфекційних хвороб, збудники яких проникають через будь-який вид покривних тканин. Це змішані інфекції з різним механізмом передачі - чума, туляремія, сибірка, бруцельоз та інші.

Така класифікація має особливо важливе значення для розуміння і розробки способів переривання шляхів передачі інфекційних хвороб, а слід, і для організації попереджувальних заходів. Прикладом може служити будівництво очисних споруд, строге дотримання встановленої технології на підприємствах громадського харчування, які мають значення для зменшення захворюваності не тільки на дизентерію, а і іншими кишковими інфекційними хворобами.

Форми інфекційних хвороб

Маніфестні форми

Субклінічні форми

По тривалості перебігу:

- 1) гострі (до 3 місяців)
 - типові
 - атипові
 - абортівні
 - блискавичні (фульмінантніє)
 - стерті
- 2) зтяжні (до 6 місяців)
- 3) хронічні (більше 6 місяців)
 - ремісії
 - рецидиви
 - загострення процесу

По тяжкості течії:

- 1) легені
- 2) середній тяжкості
- 3) важкі
- 4) дуже важкі

Хронічні форми

Загострення захворювання - посилення проявів хвороби, що клінічно ще не завершилася.

Ремісія - тимчасове ослаблення або зникнення клінічних проявів захворювання.

Рецидив - повернення проявів хвороби, що виникає після періоду зникнення клінічних симптомів (ремісії) – це наслідок активації ендогенної інфекції.

Реінфекція - нове зараження реконвалесценту тим же патологічним агентом, що приводить знову до розвитку інфекційного процесу – це наслідок екзогенного інфікування.

Лікареві будь-якої спеціальності в практичних умовах доводиться вирішувати питання діагностики інфекційних хвороб, бо на ділянках інфекціоністів немає. Звідси витікає необхідність уміння всіма лікарями своєчасно розпізнавати інфекційні хвороби.

В даний час діагностика інфекційних хвороб зберігає традиційні риси, які сформувалися за останні десятиліття. Методи розпізнавання хвороб удосконалюються, проводиться пошук нових ефективніших методів. Необхідність подальшої розробки методів діагностики інфекційних хвороб пов'язана із зміною патоморфозу і клініки інфекції.

Рання, точна і максимально конкретна діагностика є основою для ефективної терапії, запобігання ускладненням і неблагоприємним результатам хвороби. Рання діагностика інфекційних хвороб є підставою для проведення своєчасних протиепідемічних профілактичних заходів.

Діагностика інфекційних хвороб базується на всесторонньому і систематичному вивченні хворого, що включає збір анамнезу (зокрема, епідеміологічного анамнезу), об'єктивного обстеження органів і систем, аналізі результатів лабораторного і інструментального обстеження хворого.

Анамнез хвороби (Anamnes morbi).

Лікар повинен збирати анамнез активно і ретельно. Необхідно з'ясувати особливості початку хвороби (гострий або поступовий), наявність лихоманки, ознобу, ступінь підвищення температури, її коливання, тривалість, характер стільця, локалізацію і інтенсивність білю (головний біль, болі в животі, м'язах, суглобах), порушення сну і ін. Епідеміологічний анамнез дозволяє отримати дані про місце, обставини і умови зараження, а також про можливі шляхи передачі збудника хвороби. Особливу цінність мають дані про контакт хворого з іншими хворими тією або іншою інфекцією, про спілкування з тваринами (зокрема професійне), про перебування в ендемічному або епізоотичному вогнищі. Важливе значення мають також дані про живлення хворого, про укуси комах, рани, травми, операції, гемотрансфузії.

Виключно важливими є відомості про перенесених у минулому інфекції, профілактичних щепленнях, про застосування імуноглобулінів, глюкокортикоїдів, антибактеріальних препаратів.

Клінічне обстеження.

Існує певний порядок клінічного обстеження хворих. В першу чергу необхідно оцінити загальний стан хворого (збереження або порушення свідомості, збудження або загальмованість, адекватність поведінки).

При огляді шкірних покривів відзначають забарвлення шкіри (блідість, гіперемія, жовтяниця), вологість, наявність або відсутність висипу. За наявності висипу враховують його локалізацію, розповсюдження, характер (розеолі, петехії, папули, везикули).

Потім оглядають кон'юнктиву, слизисті оболонки порожнини рота і зіву. При деяких інфекційних хворобах (дифтерія, скарлатина, інфекційний моноклеоз і ін.) розвиваються зміни слизової оболонки зіву і піднебінних мигдаликів. У цих випадках відзначають ступінь гіперемії і набряку слизової оболонки, наявність нальотів, їх локалізацію, колір, розповсюдженість.

При деяких інфекційних захворюваннях спостерігається збільшення лімфатичних вузлів. Можливе збільшення окремих вузлів (при туляремії) і множинних лімфовузлів (при бруцельозі, інфекційному моноклеозі, краснусі, СНІДі). Для діагностики важливо оцінити величину лімфатичних вузлів, їх консистенцію, хворобливість, рухливість.

Є певний порядок об'єктивного обстеження внутрішніх органів (серцево-судинна, дихальна системи, шлунково-кишкового тракту, система крові, імунна, сечовидільна, нервова системи, опорно-руховий апарат).

Правильна оцінка гемограми має велике значення в діагностиці інфекційних хвороб. Показники гемограми, розглянуті у зв'язку з клінічною картиною хвороби допомагають в діагностиці багатьох інфекцій (інфекційний моноклеоз, черевний тиф, вірусний гепатит, СНІД і ін.) при лептоспірозі, ге-морагічній гарячці з нирковим синдромом діагностиці часто допомагає аналіз мочи.

При інфекційній патології велика частина симптомів є загальною, неспецифічною. Висока температура, озноб, блювота, порушення сну, зниження апетиту, слабкість спостерігаються майже при всіх інфекційних хворобах. Ці симптоми не мають вирішального значення в діагностиці.

Тому велику цінність мають патогномонічні симптоми. Ці симптоми є специфічними тільки для однієї нозологічної форми. Класичними прикладами є плями Філатова-Копліку при корі, судорожний кашель з репризами при кашлюку, опістотонус при правці, геморагічний зірчастий висип при менінгококкцемії, везикулярний висип по ходу нервів при Herpes zoster, “водобоязнь” при сказі і ін.

Окрім неспецифічних (загальних) і патогномонічних симптомів існує найбільша група ознак, що займають проміжне положення. Ці ознаки характерні як для багатьох інфекційних так і неінфекційних. Так, збільшення печінки може бути при черевному тифі, висипному тифі, малярії, гострому і хронічному вірусному гепатиті, сепсисі, хворобах крові, цирозі печінки, гострій і хронічній серцевій недостатності. Збільшення селезінки спостерігається при черевному тифі, вісцеральному лейшманіозі, сепсисі, хворобах крові. При грипі немає збільшення печінки і селезінки. Різний біль в животі, діарея, судоми також можуть бути віднесені до цієї групи симптомів.

При діагностиці важливим моментом є виявлення синдрому. Синдром – це поєднання ознак, обумовлених єдиним патогенезом (інтоксикаційний, геморагічний, менінгеальний, колітичний, гепатолієнальний, синдром гастроентериту, жовтяниці, холестазу та ін.). Різні синдроми мають неоднакове значення. Так, синдром інтоксикації зустрічається при всіх інфекційних хворобах. Синдром інтоксикації грає велику роль при оцінці тяжкості перебігу і прогнозу захворювання.

Один і той же синдром може бути при різних захворюваннях. Наприклад, менінгеальний синдром спостерігається при субарахноїдальному крововиливі, серозних і гнійних менінгітах, менінгізмі. Геморагічний синдром зустрічається при вірусному гепатиті, лептоспірозі, менінгококовій інфекції, геморагічних гарячках, хворобах крові і ін. Нозологічна форма характеризується декількома постійними і характерними синдромами, що обумовлюють симптомокомплекс хвороби. Наприклад, при дизентерії спостерігається колітичний синдром на тлі синдрому інтоксикації. Симптомокомплекс – це поєднання синдромів і симптомів, характерне для абсолютної більшості випадків при даній нозологічній формі. Симптомокомплекс має високу специфічність, але може бути різним в різні періоди хвороби. Наприклад, при вірусному гепатиті в переджовтяничному періоді є поєднання синдромів інтоксикації, диспепсичного і інших синдромів. У жовтяничному періоді спостерігається жовтяниця, гепатолієнальний синдром, іноді синдром холестазу.

У діагностиці інфекційних хвороб використовуються різні лабораторні методи (бактеріологічний, вірусологічний, паразитологія, серологічний, імунофлюоресцентний і ін.). Мета цих методів – встановити етіологію хвороби.

Бактеріологічний метод включає посів матеріалу на живильні середовища, виділення чистої культури збудника, його ідентифікацію. Матеріалом для бактеріологічного дослідження може бути кров, сеча, кал, спинномозкова рідина).

Дослідження паразитології ґрунтується на мікроскопії товстої краплі і мазків крові (при малярії), мазків крові і кісткового мозку (при лейшманіозі), мазків крові і пунктатів лімфатичних вузлів (при тріпаносомозі), калу (при амебіазі, балантидіазі).

Вірусологічний метод є складнішим. Це зв'язано з особливостями біології вірусів. При вірусологічній діагностиці використовуються культури тканин і курячі ембріони.

Як бактеріологічні, так і вірусологічні методи діагностики можуть бути повними, прискореними і експресними. Наприклад, експресним методом є метод імунофлюоресценції. Цей метод ґрунтується на специфічному свіщенні комплексу антиген-антитіло. Препарат з первинного матеріалу обробляється специфічною флюорескуючою сироваткою. Відповідь може бути отримана через декілька хвилин. Основою серологічних методів лабораторної діагностики інфекційних хвороб є реакція антиген-антитіло. Серологічні реакції застосовуються для виявлення антитіл в сироватці крові хворого. Дослідження проводяться з відомими антигенами.

Достовірні результати серологічної діагностики можуть бути отримані при вивченні “парних” сироваток крові хворого, узяті в перші дні хвороби і через різні проміжки часу від початку хвороби. При бактерійних інфекціях найбільше розповсюдження має реакція аглютинації, пасивної (непрямої) гемаглютинації, преципітації, скріплення комплексу.

При вірусних інфекціях – реакція гальмування гемаглютинації, нейтралізації, скріплення комплементу.

Останніми роками при специфічній діагностиці паразитарних і вірусних хвороб застосовується імуноферментний метод. Новим методом в серологічній діагностиці є визначення приналежності антитіл до визначених класів імуноглобулінів (IgM, IgI, IgA, IgG). Цей метод допомагає ідентифікувати первинне інфекційне захворювання від повторного, інфекційну хворобу від штучного імунітету.

Для діагностики деяких інфекційних захворювань використовуються шкірні проби з алергенами, отримані шляхом спеціальної обробки культури мікроба - збудника. Прикладами є позитивні внутрішньошкірні реакції на тулярін (при туляремії), бруцелін (при бруцельозі, проба Бюрне) та інші.

В даний час для виявлення бактерійною сенсibiliзації використовуються клітинні тести алергологічної діагностики *in vitro* (проба пошкодження нейтрофілів - ППН, гальмування міграції лейкоцитів і ін.) Перевагою цих тестів є виключення додаткової сенсibiliзації організму.

Значне місце в діагностиці інфекційних хвороб займають лабораторно-інструментальні методи неспецифічного характеру (біохімічні, ендоскопічні, гістологічні, ультразвукові, комп'ютерні).

Принципи і методи лікування інфекційних хвороб.

Лікування інфекційних хворих повинне бути комплексним, етіотропним і патогенетичним, а також індивідуалізованим залежно від стану хворого, тяжкості хвороби і періоду хвороби. При проведенні комплексної терапії інфекційних хвороб використовуються різні лікувальні препарати, що направлені на зниження активності збудника і нейтралізацію його токсинів, на підвищення захисних сил організму в боротьбі з інфекцією та інші.

Деякі інфекційні хвороби мають схильність до затяжного перебігу, рецидивів. У таких хворих необхідно використовувати особливі принципи терапії (імуномодулятори, інтерферони і ін.).

Ряд інфекційних хвороб має бурхливий перебіг. Стан хворих різко стає дуже важким, може розвинути гіповолемічний або інфекційно-токсичний шок. При лікуванні таких хворих необхідна інтенсивна терапія, нерідко реанімаційні заходи.

Етіотропна терапія хвороб

Блискучі успіхи в боротьбі з масовими інфекційними хворобами в багатьох випадках зв'язані із застосуванням антибіотиків. При лікуванні антибіотиками стало можливим лікування хворих з легеневою формою чуми. Різко знизилися летальні результати при таких захворюваннях як, черевний тиф, висипний тиф, менінгіти. Проте застосування антибіотиків супроводжується і негативними наслідками: наростання антибіотикорезистентності, пригнічення функції імунокомпетентної системи, розвиток неспецифічної сенсibiliзації, дисбіозів.

Основними принципами антибіотикотерапії при лікуванні інфекційних хвороб є:

1. виділення і ідентифікація збудника хвороби, вивчення його антибіотикограми;
2. вибір активнішого, але менш токсичного антибіотика;
3. визначення оптимальної дози і методів введення антибіотика (внутрішньом'язово, внутрішньовенно);
4. своєчасний початок лікування і проведення курсу необхідної тривалості;
5. знання характеру і частоти побічних явищ при лікуванні антибіотиками;

6. комбінація антибіотиків між собою або іншими препаратами для посилення антибактеріального ефекту.

Вибір антибіотика залежить від виду збудника. Відомо, що препарати групи пеніциліну є високоефективними для грампозитивних (стрептококи, стафілококи, пневмококи) і грамнегативних коків (гонококи, менінгококи), а також для збудників сибірки, дифтерії, лептоспірозу, клостридій.

Цефалоспорини володіють найбільш широким спектром дії. Вони є ефективними як для грампозитивних так і для грамнегативних мікроорганізмів.

Препарати групи стрептоміцину ефективніші для грамнегативних мікроорганізмів (чума, туляремія, туберкульоз). Левоміцетин (хлорамфеникол) ефективний для багатьох грамнегативних і грампозитивних бактерій, рикетсій, спірохет. Він є антибіотиком широкого спектру дії. Тетрацикліни мають також широкий спектр антимікробної дії. Вони пригнічують зростання більшості грампозитивних і грамнегативних бактерій, рикетсій.

Аміноглікозиди (мономіцин, канаміцин, гентаміцин) надають дію на більшість грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Ці антибіотики є ефективними для мікроорганізмів стійких до пеніциліну, левоміцетину, тетрацикліну. Антибіотики – макроліди (еритроміцин, олеандоміцин) рекомендуються для лікування хворих стафілококовою інфекцією.

Протигрибкові антибіотики (ністатин, леворин) призначаються для профілактики кандидозу у разі тривалого застосування інших антибіотиків.

У останні десятиліття на зміну природним антибіотикам прийшли препарати нового покоління: напівсинтетичні пеніциліни (ампіцилін, оксацил-лін, амоксицилін); аміноглікозиди (амікацин, тобраміцин), тетрациклін (доксоциклін); ріфампіцини (ріфампіцин, ріфадін). Ці антибіотики характеризуються кіслото- і ензімостійкістю, поширеним спектром дії, поліпшеним розподілом в тканинах і рідинах організму, зміненим механізмом дії на мікробну клітку, меншим числом побічних ефектів.

Для дії на збудник хвороби, окрім антибіотиків, використовуються й інші препарати. Похідні нітрофурану (фуразолідон, фурадонін, фурацилін) володіють високою антимікробною активністю. Вони є ефективними для багатьох грамнегативних і грампозитивних мікробів резистентних до антибіотиків і сульфаніламідів, а також для деяких простіших (тріхомонади, лямблій).

Сульфаніламідні препарати не втратили свого значення. Проте, в останній час спостерігається зниження їх лікувальної дії, пов'язане з появою стійких до них форм мікроорганізмів.

Для лікування гострих кишкових інфекцій застосовують препарати повільного всмоктування (сульгін, фталазол), що дозволяють підтримувати їх високу концентрацію при пероральному застосуванні. Сульфаніламідні пролонгованої дії (сульфадіазин, мадрібон) можуть бути використані як самостійно, так і у поєднанні з саліциловою кислотою (салазосульфадіазин). Ці препарати використовують для лікування різних захворювань, що викликаються грампозитивними та грамнегативними мікробами, нерідко в комбінації з антибіотиками.

Алергічні реакції іноді спостерігаються при таких комбінаціях. Вони проявляються капіляротоксикозом, катаральними змінами слизових оболонок, дерматитом, набряком. Іноді у відповідь на застосування лікарських засобів виникає анафілактичний шок. Розвиток алергічних реакцій не залежить від дози і тривалості застосування препарату. Ендотоксичні реакції виникають, як правило, після введення великих (ударних) доз антибіотиків. Ці реакції залежать від посиленого розпаду мікробів із звільненням ендотоксину. Вперше такі реакції

були описані при антибіотикотерапії сифілісу, черевного тифу, бруцельозу, сепсису. З метою зменшення проявів ендотоксичних реакцій в комплексі з антибіотиками призначають дезінтоксикаційні та антигістаміні препарати.

Останніми роками при лікуванні інфекційних хворих використовуються противірусні засоби (рібавірін), інтерферони або індуктори ендогенного інтерферону.

При лікуванні деяких інфекційних хвороб використовуються гомологічні і гетерологічні імунні сироватки, а також імунні гамаглобуліни, отримані з сироваток крові вакцинованих донорів або з плацентарної крові. Сироватки і гамаглобуліни можуть бути використані як для лікування, так і для профілактики інфекційних хвороб.

Розрізняють антитоксичні і антибактеріальні сироватки. Антитоксичні сироватки містять специфічні антитіла проти токсинів – антитоксини. Механізм дії цих сироваток – нейтралізація токсинів, що виробляються збудниками. Антитоксичними сироватками є протидифтерійна, протиправцева, протиботулінічна і ін. Антибактеріальні сироватки містять антитіла проти бактерій (аглютиніни, бактеріолізینی, опсоніни). В більшості випадків сироватки вводяться внутрішньом'язово і лише в рідкісних випадках – внутрішньовенно.

Ефект сироватки залежить від дози і термінів її введення. Чим раніше від початку хвороби буде введена сироватка, тим кращим буде результат. Це пов'язано з тим, що сироватка інактивує тільки токсини, вільно циркулюючі в крові. Тривалість циркуляції в крові токсину 1-3 дні, потім вони зв'язуються з клітками і тканинами.

При лікуванні деяких інфекційних хвороб використовуються імуні глобуліни, отримані з сироватки крові імунізованих донорів (гомологічні). Ці препарати мають високу концентрацію антитіл, позбавлені баластних речовин. Перевагою гомологічного гамаглобуліну є краще проникнення в тканини. Він зберігається в тканинах більш тривалий час. Його введення не супроводжується побічними реакціями.

Імуноглобуліни містять готові антитіла (пасивна імунізація), циркулюючі в крові близько 1 місяця. При застосуванні гетерологічних сироваток можуть розвинутися ускладнення 2х типів: анафілактичний шок і сироваткова хвороба. Розвиток шоку спостерігається негайно після введення сироватки. Для попередження розвитку шоку сироватку необхідно вводити дробовими дозами. Сироваткова хвороба розвивається через 5-12 днів після введення сироватки. Клінічними проявами є гарячка, набряк слизових оболонок, лімфаденіт, плямисто-папульозний висип, свербіння. Захворювання триває близько 6-12 днів. Прогноз сприятливий. Іноді введення сироватки супроводжується реакцією тільки в місці введення сироватки. Спостерігається гіперемія і набряк без підвищення температури.

У зв'язку з тим, що питання про етіотропну терапію вірусних гепатитів залишається невирішеним, перспективним є застосування інтерферону і препаратів стимулюючих його вироблення. Інтерферони – низькомолекулярні білки, що пригнічують репродукцію вірусів. Лейкоцитарний і фібробластний інтерферони можуть продукуватися практично всіма клітками. Імунний гаммаінтерферон продукується імунокомпетентними клітинами в ході імунної відповіді.

Таким чином, в даний час інтерферон розглядається не тільки як противірусний засіб, але і як найважливіший регулятор міжклітинної взаємодії. Дослідженнями останніх років встановлено, що противірусний ефект пов'язаний не з прямою його дією на віруси, а зі зміною обмінних процесів в клітинах.

Використання інтерферону при інфекційних захворюваннях можливо в двох напрямках: введення готового препарату (екзогенний інтерферон) і стимуляція синтезу власного (ендогенного) інтерферону.

Проте, висока вартість людського лейкоцитарного інтерферону, необхідність використання його високих концентрацій обмежують застосування препарату в практиці.

Стимуляція вироблення організмом ендogenous інтерферону є найбільш перспективним напрямом. В даний час відомо декілька сотень препаратів, що виявляють індукторами ендogenous інтерферону. Основними критеріями ефективності індукторів ендogenous інтерферону є їх інтерфероніндукуюча і протівірусна дія. Ряд препаратів найбільш ефективним при вірусних інфекціях: аміксин, арбідол, циклоферон, протекфлазид і інші.

При пошуку нових індукторів інтерферону отримані синтетичні похідні флуоренонів. Ці препарати володіють високою біологічною активністю і низькою токсичністю. Одним з таких препаратів є аміксин. У роботах ряду дослідників показано, що аміксин володіє широким спектром протівірусної дії у відношенні як до ДНК, так і вірусів, що містять РНК. Відмічена ефективність аміксину при енцефаліті різної етіології, при грипі, вірусних гепатитах, ентеровірусних інфекціях. Препарат добре сумісний з антибіотиками та іншими традиційними засобами лікування вірусних і бактерійних захворювань. Аміксин володіє імуномодельюючою дією, здійснює корекцію співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів.

Таким чином, наукові досягнення останніх років відкрили нові підходи до патогенезу і лікування інфекційних хвороб. У зв'язку з цим застосування індукторів ендogenous інтерферону в комплексній терапії вірусних і інфекційних захворювань є патогенетично обґрунтованим і перспективним напрямком.

Значне місце в лікуванні інфекційних захворювань займає імунотерапія. Основний принцип імунотерапії – дія на імунну систему організму, яка страждає при багатьох інфекційних захворюваннях.

Розрізняють специфічну і неспецифічну імунотерапію.

Специфічні імунотерапевтичні засоби надають специфічну дію на системи клітинного і гуморального імунітету. Вони можуть підсилити або ослабити формування імунітету до певних антигенів. Неспецифічна імунотерапія заснована на використанні різних неспецифічних стимуляторів або супресорів.

Показаннями до імунотерапії залежать від особливостей патогенезу інфекційного захворювання, від тяжкості течії і періоду хвороби, преморбідного фону, стану специфічних і неспецифічних захисних факторів, виразності алергічного компоненту.

Засобами неспецифічної стимуляції є вітаміни, пірімідіни (пентоксин, метілурацил).

Засобами неспецифічної дії є і бактеріальні ліпополісахариди (пірогенал, продігіозан). Ці препарати стимулюють імуногенез, підсилюють активність антитілоутворюючих клітин і продукцію антитіл, стимулюють лейкопоез, підвищують неспецифічну стійкість організму до токсинів різних бактерій і вірусів.

Специфічна імунотерапія це виборча дія на окремі субпопуляції кліток імунної системи. Цілеспрямована регуляція імунних процесів є одним з найважливіших напрямків клінічної імунології. Вона дає принципово нові методи до лікування багатьох інфекційних хвороб. Імунокоригуюча терапія направлена на запобігання затяжних і хронічних форм деяких інфекційних хвороб. Проте, застосування імунокоригуючої терапії не завжди можливо в клінічній практиці із-за недостатності контролю за імунним статусом.

Патогенетична терапія.

Патогенетична терапія базується на вивченні найважливіших характеристик гомеостазу і його порушень при інфекційних хворобах. При проведенні патогенетичної терапії необхідно враховувати показники кислотно-лужного стану, водно-електролітного

обміну, реологічних властивостей крові, а також порушень мікроциркуляції в органах і тканинах. Основними методами патогенетичної терапії є: дезинтоксикація, регідратація, дегідратація, корекція інших порушень гомеостазу.

При лікуванні інфекційних хвороб найчастіше використовується дезинтоксикаційна терапія. Широко застосовуються кристалоїдні розчини (розчин Рінгера, трісоль, квартасоль, ацесоль і ін.). Дуже обширна і група колоїдних препаратів (неогемогез, поліглюкін, реополіглюкін, альбумін і ін.).

Патогенетична терапія при менінгітах, менінгоенцефалітах направлена на боротьбу з набряком мозку (дегідратаційна терапія) і інтоксикацією.

Останніми роками отримані дані про молекулярні механізми пошкодження мембран гепатоцитів. Тому в комплексній терапії гострого вірусного гепатиту застосовуються препарати, що надають стабілізуючу дію на мембрану гепатоцитів (ессенціале, карсил, легалон і ін.).

Інтенсивна терапія і реанімація.

Багато інфекційних хвороб мають схильність до важкого перебігу, розвитку ускладнень. Можливий блискавичний (фульмінантний) перебіг деяких інфекційних хвороб (менінгококова інфекція, вірусний гепатит В і ін.). Тяжкість перебігу залежить від ступеню порушень водно-електролітного обміну, кислотно-лужного стану, згортуючої системи крові і інших показників стану хворого.

У зв'язку з цим останніми роками в клінічній практиці використовуються методи інтенсивної терапії і реанімації. Ці методи направлені на відновлення гострих порушень життєво важливих функцій організму. Інтенсивна терапія проводиться в спеціальних відділеннях під контролем експресних клініко-лабораторних досліджень. Ефективність такої терапії визначається інтенсивним спостереженням за хворим. Спостереження за хворим проводиться безперервно або через короткі інтервали часу з фіксацією фізіологічних параметрів (реєстрація пульсу, дихання, артеріального тиску, дані ЕКГ, електроенцефалограми і інших показники стану хворого).

Методами інтенсивної терапії є: інфузійна і фармакотерапія, штучна вентиляція легенів, гіпербарична оксигенація, штучна гіпотермія, різні способи екстракорпорального гемодіалізу (гемосорбція, перфузія печінки, очеревинний гемодіаліз, діаліз за допомогою апарату “штучна нирка” і ін.)

Інтенсивна терапія інфекційних захворювань включає антибактеріальні препарати, сироватки, імуноглобуліни, різні хіміотерапевтичні засоби. Інтенсивна терапія застосовується для лікування хворих на менінгококову інфекцію, малярію, черевний тиф, сальмонельоз, холеру, лептоспіроз і інші.

Профілактика інфекційних хвороб.

У останні десятиліття досягнуті певні успіхи в боротьбі з інфекційними хворобами. Ліквідовані епідемії масових найбільш небезпечних інфекційних хвороб (висипний тиф, чума, натуральна віспа, поворотний тиф і ін.). Успішно здійснюється боротьба з поліомієлітом, кором, багатьма зоонозними інфекціями. Певні успіхи досягнуті в боротьбі з малярією.

В світі щорічного реєструється понад 1 млрд. випадків інфекційних захворювань шлунково-кишкового тракту і дихальних шляхів. Наприклад, грип в окремі роки реєструється у 10-15% населення тільки в країнах Європи і Америки. Більше 75 млн. чоловік хворіють на інші гострі респіраторні вірусні інфекції. Під час пандемії грип набуває характер стихійного лиха і завдає країнам величезного економічного збитку.

Профілактика інфекційних хвороб залишається актуальним питанням. Заходи по профілактиці інфекційних хвороб можна умовно розділити на дві групи – загальні і спеціальні. Загальні заходи – це державні заходи, що направлені на підвищення матеріального добробуту, поліпшення медичного забезпечення, умов праці і відпочинку населення, санітарно-технічні, гідротехнічні, а також міжнародні заходи відносно карантинних інфекцій.

Спеціальні профілактичні заходи проводяться спеціалістами лікувально-профілактичних і санітарно-епідеміологічних установ. Відомо, що для розвитку епідемічного процесу необхідно 3 ланки: джерело інфекції, механізм передачі і сприйнятливості населення. Відсутність або розрив будь-якої з цих ланок приводить до припинення епідемічного процесу.

Є три групи профілактичних заходів:

1. Заходи, що направлені на джерело інфекції;
2. Заходи, що направлені на механізм передачі інфекції. Їх мета – розрив шляхів передачі інфекції;
3. Заходи, що направлені на підвищення несприйнятливості населення до інфекції.

Важливу роль грають профілактичні заходи, направлені на джерело інфекції. Відомо, що джерелом інфекції при антропонозній інфекції є хвора людина або носій збудників. При зоонозних інфекціях джерелом інфекції є хвора тварина.

Профілактичними заходами цієї групи є діагностичні ізоляційні, лікувальні і режимно-обмежувальні заходи. При деяких інфекційних хворобах госпіталізація в стаціонар є обов'язковою (особливо-небезпечні інфекції, черевний тиф, висипний тиф, дифтерія, менінгококова інфекція і ін.) При інших нозологічних формах за відсутності епідеміологічних і клінічних протипоказань допускається ізоляція хворих вдома (дизентерія, ешерехіоз, кір і ін.).

Важливим профілактичним заходом є активне виявлення бактеріоносіїв і їх санація. Виявлення бактеріоносіїв проводиться в осередку інфекції, серед реконвалесцентів при виписці, а також серед персоналу харчових установ, водопровідних станцій, дитячих закладів. Бактеріоносії на деякий час відстороняються від роботи. Необхідно провести їх бактеріологічне об-проходження і санацію.

При особливо небезпечних інфекціях (чума, холера) особи, що були в контакті з хворим, підлягають ізоляції. Цей захід називається обсервація. Тривалість ізоляції залежить від максимального інкубаційного періоду: при чумі – 6 днів, при холері – 5 днів. Обсервація є складовою частиною карантинних заходів. Слово “карантин” відбулося від італійського - *quarantena*, від *quaranta giorni* - 40 днів, оскільки в ті історичні часи, коли не була відома тривалість інкубаційного періоду. Тому ізоляція хворих чумою і деякими іншими інфекційними захворюваннями продовжувалася 40 днів.

Велике значення мають заходи щодо санітарної охорони державних меж. У 1969 році на Усесвітньої асамблеї охорони здоров'я були прийняті “Міжнародні медико-санітарні правила”. Інфекції, що мають міжнародне значення підрозділяються на 2 групи:

1. Хвороби, на які розповсюджуються правила (чума, холера, жовта лихорадка);
2. Хвороби, що підлягають міжнародному нагляду (висипний тиф, поворотний тиф, грип, поліомієліт і малярія).

Всі країни – члени ВООЗ зобов'язані своєчасно інформувати цю організацію про всі випадки виникнення захворювань, на які розповсюджуються міжнародні санітарні правила, а також проводити відповідні протиепідемічні заходи.

При зоонозних інфекціях профілактичні заходи мають свої особливості. Якщо джерелом інфекції є домашні тварини, то необхідно проводити санітарно-ветеринарні заходи щодо їх оздоровлення. Якщо джерелом інфекції є миші і щури, то проводиться дератизація.

У профілактиці інфекційних хвороб важливим заходом є дія на механізм передачі інфекції. Передача збудника від хворої людини здоровому здійснюється за допомогою різних факторів (вода, їжа, повітря, пил, комахи і ін.) Профілактичні заходи, що направлені на другу ланку епідемічного процесу, підрозділяють на 3 групи: гігієнічні, дезінфекційні і дезінсекційні.

При кишкових інфекціях з фекально-оральним механізмом передачі (черевний тиф, холера, дизентерія) основними чинниками передачі збудника є їжа, вода, рідше – мухи, брудні руки. У профілактиці цих інфекційних хвороб найбільше значення мають загальносанітарні і гігієнічні заходи.

Профілактичним заходом, що впливає на шляхи передачі, є дезінфекція, яка проводиться у вогнищах інфекційних захворювань, в суспільних місцях (вокзали, транспорт, суспільні туалети).

При інфекціях дихальних шляхів (кір, краснуха, дифтерія, скарлатина, менінгококова інфекція, грип) запобіжними засобами є санація повітряного середовища приміщень, застосування респіраторів. Дезінфекція проводиться тільки при скарлатині і дифтерії, оскільки збудники більшості інфекцій дихальних шляхів мало стійкі у зовнішньому середовищі. При трансмісивних інфекціях велике значення має метод дезінсекції, направлений на знищення комах.

Заходами, направленими на третю ланку епідемічного процесу є підвищення загальної неспецифічної резистентності організму, а також специфічна профілактика. Специфічна профілактика направлена на будову штучного імунітету (активного або пасивного) проти інфекційних хвороб. Специфічна профілактика проводиться за допомогою вакцин, анатоксинів, сироваток, гамаглобулінів. Вакцини і анатоксини створюють активний імунітет, сироватки і гамаглобуліни - пасивний імунітет. Вакцини підрозділяються на живі і убиті. Для виготовлення вакцин використовуються мікроби з ослабленою вірулентністю. Ефективність живої вакцини вперше була показана англійським ученим Дженером в 1798 році. Дженер запропонував для імунізації проти натуральної віспи вакцину, що містить маловірулентний для людини збудник коров'ячої віспи. Слово “вакцина” відбулося від латинського слова – vacca (корова). У 1885 році Л. Пастер запропонував проти сказу живу вакцину з ослабленого вакцинного штаму. Живі вакцини використовуються для профілактики таких інфекційних захворювань, як туляремія, поліомієліт, жовта лихорадка, кір і ін. Вони створюють напружений і тривалий імунітет (3-5-8 років).

Убиті вакцини підрозділяються на корпускулярні і молекулярні (хімічні). Корпускулярні вакцини виготовляються з культур мікроорганізмів убитих нагріванням (гріті вакцини), дією формаліну або інших хімічних речовин (фенол, спирт). Убиті вакцини використовуються для профілактики кишкових інфекцій, кашлюку, висипного тифу, Ку-лихоманки, енцефаліту і ін. Ефективність убитих вакцин значно нижче, ніж живих. Тривалість імунітету після вакцинації від 6 до 12 міс.

Молекулярні (хімічні) вакцини містять специфічні антигенні компоненти, отримані з мікробних кліток або токсинів різними способами (гідроліз, ферментативна дія, хімічний синтез, біосинтез). Найбільш високий імуногенний ефект спостерігається при введенні антигенних комплексів, отриманих з оболонкових структур бактерій. Наприклад, Vi - антигену збудників черевного тифу і паратифів, капсульного антигену чумного мікроба туляремії і ін. Хімічні вакцини володіють менш виразними побічними ефектами, тривало зберігають свою активність.

Для створення штучного активного імунітету використовуються також анатоксини. Це знешкоджувані токсини, що зберегли антигенні і імуногенні властивості. Знешкодження токсину може бути досягнуте за допомогою дії формаліну і тривалого знаходження в

термостаті при 39-40°C. В даний час застосовуються дифтерійний, правцевий, ботулінічний і стафілококовий анатоксини.

Широко застосовуються асоційовані вакцини, що складаються з декількох антигенів. Це дозволяє одночасно вакцинувати проти декількох інфекцій. Асоційовані вакцини – адсорбована кашлюк-дифтерійно-правцева вакцина (АКДС). Методи введення вакцини різні: внутрішньошкірно, інтраназально.

В даний час для отримання вакцини нового покоління використовуються досягнення молекулярної біології і генетики.

Після введення вакцини штучний імунітет виникає через декілька тижнів. Штучний пасивний імунітет розвивається значно швидше. Він обумовлений введенням в організм сироватки крові, що містить готові антитіла (іmunні сироватки і гамаглобуліни). Ці препарати використовуються для профілактики правця, кори, кліщового енцефаліту і інших інфекційних хвороб.

Література

Основна література

1. Інфекційні хвороби: підручник / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін.; за ред. О.А. Голубовської. — 2-е вид. — К.: ВСВ «Медицина», 2020. — 688 с. + 12 кольор. вкл.
2. Інфекційні хвороби: підручник : у 2 т. / за ред. В.П. Малого, М.А. Андрейчина. - Львів: «Магнолія 2006», 2018. — Е. 1. — 652 с.
3. Інфекційні хвороби: підручник : / В.М. Козько, Г.О. Соломенник, К.В. Юрко та ін.; за ред. В.М. Козька. — К.: ВСВ «Медицина», 2019. — 312 с.
4. Атлас дитячих інфекційних хвороб. Червона Книга = Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases / Керол Дж. Бейкер; переклад 3-го англ. видання. К.: ВСВ «Медицина», 2019. — 744 с.
5. Атлас інфекційних хвороб / М. А. Андрейчин [та ін.]; за ред. М. А. Андрейчина. - 2-е вид., випр. і допов. - Тернопіль: Підруч. і посіб., 2017. - 287 с. Методи клінічного обстеження і семіотика інфекційних захворювань: навчальний посібник (за ред. В.І. Трихліба). — К.: ФОП Чалчинська Н.В., 2017. — 612 с.
6. Тропічні хвороби: навч. посіб. / В.М. Козько, Г.О. Соломенник, К.В. Юрко. — К.: ВСВ «Медицина», 2019. — 384 с.
7. Harrison's Principles of internal medicine. 19th edition /edited by Anthony S. Fauci, Dennis L Kasper, Dan L. Longo [et all]. — New York. - 2017. — 2340 p.

Додаткова література

1. Атлас інфекційних хвороб / М. А. Андрейчин [та ін.]; за ред. М. А. Андрейчина. - 2-е вид., випр. і допов. - Тернопіль : Підруч. і посіб., 2017. - 287 с.
2. Методи клінічного обстеження і семіотика інфекційних захворювань: навчальний посібник (за ред. В.І. Трихліба). — К.: ФОП Чалчинська Н.В., 2017. — 612 с.
3. «Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19». Практична медицина, Краків, Польща. 2018 –1632 с.
4. Лептоспіроз: монографія / Н.А. Васильєва, М.А. Андрейчин. — Тернопіль, 2016. — 276 с.
5. Infectious diseases: Підручник для мед. ун-тів, інст., акад. Затверджено МОН і МОЗ / Голубовська О.А., Андрейчин М.А., Шкурба А.В.; за ред. О.А. Голубовської. К.: ВСВ «Медицина», 2018. — 664 с.
6. Harrison's Principles of internal medicine. 19th edition /edited by Anthony S. Fauci, Dennis L Kasper, Dan L. Longo [et all]. — New York. - 2017. — 2340 p.

7. Pediatric Infectious Diseases: textbook / S.O. Kramarov, O.B. Nadraga, L.V. Pyra et al. — 4th edition K.: BCB «Медицина», 2020. — 240 с.
8. General epidemiology: study guide (IV a. l.) / N.O. Vynograd. — 3rd edition, corrected K.: BCB «Медицина», 2017. — 128 с.
9. Tropical infections : manual / ed. by M.A. Andreychyn, V.D. Moskaliuk. — Lviv : «Magnolia 2006», 2019. — 220 p.
10. Рекомендації міжнародних організацій

Електронні ресурси

1. Pigott D.C. Viral Hemorrhagic Fevers [Електронний ресурс] / D.C. Pigott. — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/830594-overview>.
2. Hantaviruses [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://virology-online.com/viruses/Hantaviruses.htm>.
3. ICD-10 Version: 2010 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://apps.who.int/classification/apps/icd/icd10online>.
4. International travel and health [Електронний ресурс] / WHO, 2010. — Режим доступу: <http://www.who.int/ith/en/>.
5. Rickettsial Infection <http://emedicine.medscape.com/article/231374-overview>.
6. Gompf S.G. Arenaviruses [Електронний ресурс] /S.G. Gompf, K.M. Smith, U. Choc. — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/212356-overview>.
7. Typhus [Електронний ресурс] / J.F. Okulicz, M.S. Rasnake, E.A. Hansen, B.A. Cunha. — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/231374-overview>

Лекція №2 «Загальна характеристика групи інфекційних хвороб із повітряно-крапельним механізмом передавання. Грип. ГРВІ.»

Актуальність.

Гострі захворювання дихальних шляхів інфекційної природи складають 50- 70% всіх інфекційних хвороб. Етіологічними чинниками можуть бути віруси, бактерії мікоплазми, хламідії, легіонели.

Роль вірусів особливо велика:

- 1) 50-60% респіраторних захворювань викликається ними.
- 2) Ці збудники поширені повсюдно.
- 3) Висока контагіозність захворювань і як наслідок – можливість виникнення епідемій і навіть пандемій, що супроводжуються численними втратами.
- 4) Перенесена вірусна інфекція відкриває «двері» для бактерійної інфекції, звідси – часті бактерійні ускладнення.
- 5) Перенесені вірусні респіраторні хвороби сприяють формуванню хронічних патологічних процесів не тільки в дихальних шляхах, але і в інших органах і системах.
- 6) Багато респіраторних вірусів (аденовіруси, герпесвіруси і ін.) володіють здатністю персистувати в організмі, періодично викликаючи загострення.
- 7) Доведено, що деякі віруси цієї групи можуть бути причиною розвитку повільних інфекцій.
- 8) Число вірусних агентів, здатних викликати респіраторний синдром, дуже велике. Їх властивості і особливості ще належить уточнити і вивчити.

Короткі історичні відомості.

Епідемії грипу описані ще в далекому минулому. У країнах Європи це захворювання описувалося під назвою «інфлуенца». Пізніше, від французького «grippe» - схоплювати, загальноприйнятою назвою хвороби стало «грип».

Вірус грипу «А» виділений в 1933 році в Англії У. Смітом, До. Ендрюсом. У 1940 році відкрили вірус грипу типу «В» (Т. Френсис, Т. Меджіл). У 1947 році Р.Тейлор виділив ще один варіант вірусу грипу – тип С.

Вірус парагрипу був виділений в 1954 році. У цьому ж році з тканини мигдалин і лімфатичних вузлів виділили аденовіруси.

Респіраторно-синцитіальний вірус був виділений в 1956 році Дж. Моррісоном у шимпанзе під час епізоотії риніту. Аналогічний вірус був виділений в 1957 році від дітей молодшого віку з клінікою бронхіоліту і пневмонії.

У 1960 році була підтверджена вірусна природа так званих простудних хвороб шляхом виділення риновірусів (1914).

Реовіруси виділені в самостійну групу тільки в 1959 році. У 1944 році М. Ітон при вивченні атипових пневмоній виділив з мокротиння хворих збудника, якого тривалий час вважали вірусом, а називали агентом Ітона. І лише в 1963 році він був визначений як *Mycoplasma pneumoniae*.

Етіологія.

Всі віруси незалежно від їх таксономічного положення мають ряд загальних властивостей, що відрізняють їх від інших мікроорганізмів:

- містять тільки один тип нуклеїнових кислот (ДНК або РНК);
- не мають клітинної будови;
- не здібні до зростання і бінарного ділення;
- не мають власних метаболічних систем;
- відтворюються за рахунок однієї нуклеїнової кислоти, а не за рахунок своїх складових систем;
- використовують рибосоми клітини господаря для синтезу власних білків;
- передають потомству тільки власну генетичну інформацію.

Приватні властивості вірусів – збудників ГРВІ.

Віруси грипу відносяться до сімейства ортоміксовірусів з розмірами частинок 80-120 нм. Ядро віріону - одонитчача РНК + антигено-стабільний рибонуклеопротеїд, що визначає приналежність вірусу до серотипу А, В або С. Мембрана віріону складається з подвійного

ліпідного шару, а з внутрішньої сторони шар мембранного білку. Над оболонкою підносяться два типи «шпильок» - гемаглютинін (Н) і нейрамінідаза (N) – поверхневі антигени вірусу грипу, що є чинниками агресії вірусу. Інтенсивність інтоксикації визначається властивостями гемаглютиніна, а нейрамінідаза надає виражену імуносупресивну дію. За даними ВООЗ (1980) у вірусу грипу А 12 типів гемаглютинину та 9 типів нейрамінідази. Гемаглітиніни 1, 2, 3 типів і нейрамінідаза 1 та 2 типів мають віруси, які викликають захворювання людей. Решта антигенів належать вірусам грипу А, що вражає тварин. Відносно невеликі зміни в структурі Н, що дозволяють вірусу залишатися в межах того ж підтипу, отримали назву антигенного дрейфу. Дрейф здійснюється безперервно з року в рік. Повна заміна Н і/або N новим антигенним варіантом називається антигенним шифтом (зрушенням).

Мінливість найбільш властива вірусу грипу А, так він може мати 3 варіанти Н, 2 варіанти N, у вірус грипу В - 1+1 відповідно, а С - не містить N.

Віруси малостійкі в зовнішньому середовищі. Не чутливі до антибіотиків, але чутливі до інтерферону, а тип А до похідних амантадіну. Згідно сучасній номенклатурі ВООЗ (1980) антигенна формула вірусу грипу А, що циркулював до 1957 року А (H1N1), з 1957 по 1968 А (H2N2), а з 1968 - А (H3N2).

Віруси *парагрипу* – РНК параміксовіруси (100-300 нм). Відомо 4 типи вірусів. Віруси парагрипу 1, 2, 3 були ізольовані і від тварин, але перехресного інфікування поки не зареєстровано. Віруси парагрипу на відміну від вірусів грипу володіють стійкою антигенною структурою. Нестійкі в зовнішньому середовищі. При кімнатній температурі зберігаються не більше 4 годин.

Аденовіруси – відносяться до сімейства Adenoviridae. Відомо 90 сероварів, з них 41 тип виділено від людини, які розрізняються в антигенному відношенні. Віріони містять двонитчасту ДНК, покриту колоїдом. У складі всіх аденовірусів виявлено 3 антигени. А – груповий, загальний для всіх сероварів, володіє комплементзв'язуючою активністю. В – токсичний антиген, інгібує дію інтерферону. С – антиген типоспецифічний, токсичний, який сприяє абсорбції вірусів на еритроцитах і обумовлює їх аглютинацію. Аденовіруси стійкі до низьких температур, при кімнатній температурі зберігається до 2х тижнів. Швидко гинуть при нагріванні і від дії ультрафіолетового опромінювання і хлору.

РС-вірус (респіраторно-синцитіальна інфекція) відноситься до роду Pneumovirus сімейству Paramyxoviridae. Має в своєму складі РНК і комплементзв'язуючий антиген. Характерною властивістю є утворення синцитій або псевдогігантських клітин в культурі тканини. В тканинах молодшої людини і в ембріонах людини розмножується в 100 разів швидше, що обумовлює особливу чутливість маленьких дітей до дії РС-вірусу.

Коронавіруси (сімейство Coronaviridae) – плеоформні віруси, що містять РНК. Характерна наявність ворсинок на оболонці вірусу з розширенням їх до дистального кінця, що виглядає як сонячна корона. У зовнішньому середовищі не стійкий, руйнується при температурі 56°C за 10-15 хвилин. Типовий представник – вірус інфекційного бронхіту птахів. Коронавіруси людини – респіраторні віруси.

Риновіруси відносяться до сімейства пікорнавірусів. Містять РНК. Розрізняють 113 серотипів. Не мають загального групового антигену. У зовнішньому середовищі не стійкі. При висушуванні на повітрі велика частина інфекційності втрачається через декілька хвилин. Низькі температури переносять добре.

Реовіруси відносяться до сімейства Reoviridae, мають двонитчасту РНК. Відомо 3 серотипу.

Мікоплазми відносяться до роду Mycoplasma сімейству Mycoplasmatosea. Займають проміжне положення між вірусами і бактеріями. Це грамнегативні мікроорганізми, що відрізняються від бактерій відсутністю клітинної стінки, а від вірусів здатністю рости на безклітинних середовищах. Налічують більше 100 видів мікоплазм, багато з них сапрофіти людини. У патології людини доведена роль лише 6 з них. Респіраторні мікоплазми: М. pneumoniae, М. hominis. Мікоплазми містять ДНК і РНК, є факультативними анаеробами. Швидко гинуть при нагріванні, дії дезінфектантів і ультрафіолетового опромінювання.

Патогенез.

Не дивлячись на різноманіття збудників ГРВІ, в їх патогенезі принципово можна виділити наступні етапи:

- проникнення збудника в організм через верхні дихальні шляхи;
- різні етапи цитопатичної дії збудників на клітини чутливих тканин;
- проникнення збудників і їх метаболітів у внутрішні середовища організму з розвитком місцевої і загальної реакції;
- пригнічення чинників місцевої і загальної резистентності з можливим розвитком бактерійних ускладнень;
- ерадикація збудника, відновлення порушених функцій організму, одужання.

Патогенез грипу.

Можна представити у вигляді 4 послідовних фаз:

1. Проникнення і розмноження вірусу в епітеліальних клітинах дихальних шляхів. Цьому перешкоджають чинники неспецифічного захисту (в'язкий слиз, рух вії циліндричного епітелію, макрофаги, секреторні IgA).

Крім цього після проникнення перших вірусних частинок в клітину починається вироблення і викид в міжклітинний простір інтерферону. Після подолання всіх рубежів захисту в клітинах епітелію вірус «роздягається» і починається внутріклітинна реплікація. Вже через 4-6 годин з клітини через пори мембрани виштовхується партія нових вірусів. Через 24 години 1 вірус здатний дати потомство десятки і сотні мільйонів вірусних частинок. Саме такою швидкістю реплікації вірусу пояснюється дуже короткий інкубаційний період.

2. Вихід вірусу, вірусемія, токсинемія. Вірус надає токсичної дії на судинну і нервову системи. Значно підвищується проникність і ламкість судин, що у поєднанні з розладами мікроциркуляції може призводити до розвитку геморагічного синдрому. У виникненні циркуляторних розладів велике значення має нейтротропність вірусу.

Уражується симпатична і парасимпатична частина нервової системи. Зміни у внутрішніх органах обумовлені генералізованою вазодилатацією. При масивній вірусемії може виникнути ІТШ. Внаслідок токсичного ураження судин ЦНС, порушується ліквородинаміка, що може призвести до набряку мозку. Різкі судинні порушення в легенях можуть супроводжуватися геморагічним набряком легенів.

3. Ураження дихальних шляхів, розвиток катарального синдрому. Загибель уражених клітин дихальної системи настає пізніше (в межах 3-24 годин), що пояснює деяке запізнення катарального синдрому.

Некроз і десквамація епітелію дихальних шляхів роблять їх беззахисними проти бактерій. Все це супроводжується болісним сухим кашлем, може розвинутися гнійно-некротичний трахеобронхіт. При грипі пригнічується клітинний імунітет і фагоцитоз, що сприяє розвитку бактерійних ускладнень.

4. Реконвалесценція, формування імунітету. Підвищення t° стимулює фагоцитоз, інтерферогенез, безпосередньо пригнічує репродукцію вірусу. Формування цитотоксичних Т-лімфоцитів (кілерів) – найважливіша ланка в механізмі одужання.

Важливу роль інактивації вірусу грипу грають секреторні IgA-антитіла. У дихальних шляхах їх утворюється велика кількість, а швидкість утворення секреторних антитіл більша, ніж сироваткових.

Патогенез ***парагрипу*** багато в чому схожий з патогенезом грипу, але його відрізняють короткочасність і низька інтенсивність вірусемії, менш значна імунодепресія. Максимальні запальні зміни характерні для слизової оболонки носа і гортані:

Патогенез аденовірусної інфекції. Типовим вважається ураження слизової оболонки дихальних шляхів, кон'юнктив, кишечника, лімфоїдної тканини. Запалення супроводжується значно вираженою ексудацією. Лихоманка і інтоксикація зазвичай спостерігається в стадії вірусемії. Аденовіруси гематогенно заносяться в паренхіматозні органи, що збільшує діапазон клінічних проявів.

Патогенез РС-інфекції. Проникнення вірусу через слизову оболонку носа. У дорослих запальний процес може обмежитись слизовою носа і глотки. У дітей до року зазвичай уражуються бронхіоли і паренхіма легенів з розвитком некрозу епітелію і закупорки бронхів. Виникаючий спазм призводить до ателектазів, емфіземи, що сприяє

вірусно-бактерійній пневмонії.

Патогенез коронавірусної інфекції. Частіше уражуються верхні дихальні шляхи, у дітей – бронхи і легені. Є докази ентеропатогенності.

Патогенез риновірусної інфекції. Місце проникнення вірусу – слизова оболонка носа. Тропність вірусу визначається температурою поверхневого шару цієї ділянки в дихальних шляхах (33-35 °C), що є ідеальною для реплікації вірусу. З цієї ж причини не наступає генералізація процесу (природна t° внутрішнього середовища організму вище 37°).

Клінічна картина грипу і інших ГРВІ.

Типовий симптомокомплекс захворювань характеризується:

- лихоманкою
- проявами загальної інфекційної інтоксикації
- синдромом ураження респіраторного тракту на різних його рівнях у вигляді риніту, фарингіту, ларингіту, трахеїту, бронхіту і їх поєднань.

Клінічні прояви хвороб бувають настільки схожими, що здається доцільним представити клініку грипу і ГРВІ посиндромно з висвітленнями особливостей клініки кожної хвороби. У всіх хворих важкою формою ГРВІ порушується сон, виникає безсоння, іноді – марення.

Мають місце синдроми ураження респіраторного тракту на різних його рівнях.

Риніт суб'єктивно відчувається хворими у вигляді паління в носі, нежиті, закладеності носа, чхання. Об'єктивно при риноскопії виявляються гіперемія і набряклість слизової оболонки носа порожнини носа, наявність слизових або слизисто-гнійних виділень в носових ходах, порушується носове дихання.

Фарингіт суб'єктивно виявляється сухістю і щемлінням в глотці, що посилюються при кашлі, болем при ковтанні, покашлюванням. Об'єктивно при фарингоскопії відмічається гіперемія слизової оболонки мезофаринксу (задньої і бічної стінок глотки), слизисті або слизисто-гнійні виділення на задній стінці глотки, гіперемія, зернистість і ін'єкція м'якого неба, гіперплазія і/або гіпертрофія лімфоїдних фолікулів на задній стінці глотки, гіперемія і набряклість бічних складок глотки. Іноді збільшуються регіонарні лімфатичні вузли, рідше вони стають болісними.

Ларингіт характеризується суб'єктивними скаргами на щемління в гортані, які посилюються при кашлі, охриплість або осиплість голосу, грубий кашель. При ларингоскопії наголошуються спостерігається розлита гіперемія і інфільтрація голосових складок, недозмикання голосових складок при фонації, наявність в'язкого слизу і кірок в гортані. Об'єктивно у цих хворих змінений голос до гіпо- або афонії, можливе збільшення регіонарних лімфатичних вузлів.

Підзв'язковий ларингіт розвивається переважно у дітей перших 3 років життя і виявляється картиною фальшивого крупу – спостерігається утруднення дихання хворого на вдиху (інспіраторна задишка), неспокій, зміна голосу до гіпо- або афоній, «гавкаючого» кашлю, блідості шкірних покривів, акроціанозу, холодного поту. При прямій ларингоскопії характерна запальна інфільтрація у вигляді валів в підзв'язковому просторі («третя складка»), звуження голосової щілини, слизисті або слизисто-гнійні виділення гортані і трахеї.

Трахеїт хворими відчувається суб'єктивно як саднення і паління за грудиною, що посилюється при кашлі, кашель спочатку сухий, непродуктивний і від того болісний, такий, що не приносить полегшення хворому. З часом з'являється мокротиння. Аускультативно трахеїт виявляється жорстким диханням, одиничними хрипами, що дзижчать, які швидко зникають при відкашлюванні мокрот.

Бронхіт характеризується наявністю сухого або вологого кашлю з відходженням слизової або слизисто-гнійної мокрот. При аускультативі виявляють посилене везикулярне дихання (жорстке), сухі і вологі хрипи різної висоти і тембру залежно від рівня ураження: при поразці дистальних відділів – сухі дискантові і/або дрібнопузирчаті вологі. Коли починає виділятися достатня кількість рідкого мокротиння, вислуховують невелику кількість вологих негучних хрипів. При рентгенологічному обстеженні органів грудної клітини можна виявити посилення легеневого малюнка за рахунок перибронхіту.

Бронхіоліт виникає частіше у дітей молодшого віку і у дорослих при приєднанні

бронхообструктивного компоненту. Цей синдром характерний для респіраторно-синцитіальної інфекції. Клінічно характеризується задишкою – збільшенням частоти дихання, що посилюється при щонайменшому фізичному навантаженні і носить експіраторний характер (утруднення дихання на вдиху). Кашель болісний, з важко виділяємим слизистим або слизисто-гнійним мокротинням, супроводжується болем в грудній клітці. Дихання стає поверхневим за участю допоміжних м'язів. Хворі неспокійні, шкірні покриви бліді, акроціаноз. Перкуторно визначається коробочний звук. Аускультативно в легенях вислуховуються ослаблене везикулярне дихання і дрібнопузирчаті вологі хрипи, що посилюються на видиху. При аускультатії серця вислуховується акцент другого тону над легеневою артерією.

Особливості клінічної картини ГРВІ різної етіології

Грип

Інкубаційний період коливається від 12 годин до 3-х днів.

Розрізняють: типовий грип і атиповий (афебрільний, акатаральний і блискавичний), по тяжкості – легкий, середньо-важкий, важкий.

Зазвичай хвороба починається гостро, з ознобу, швидкого підвищення температури, симптомів загальної інтоксикації. Хворі скаржаться на головний біль з локалізацією в області лоба, скронь, очей, надбрівних дуг, загальну слабкість, пітливість, м'язові болі, порушення сну, запаморочення. Температура досягає 39-40°C, через 2-3 дні знижується, може затягуватися до 5 днів.

Катаральні прояви приєднуються пізніше: першіння в горлі, сухий кашель, саднячі болі за грудиною, закладеність носа, осиплість голосу. Через 2-3 дні виникають нежить і болісний кашель.

Об'єктивно – гіперемія і набряк обличчя, ін'єкція судин склер, блискучі очі. «Палаючий зів» і своєрідна зернистість слизової оболонки зіву в 1-2 дні хвороби, пізніше – з'являється ціанотичний відтінок, ін'єкція судин м'якого неба. З боку органів дихання виявляються ознаки риніту, фарингіту, ларингіту. Особливо характерний трахеїт. Бронхіт виникає значно рідше. Гіпотонія, тахікардія, яка змінюється відносною брадикардією, приглушеність тонів серця.

Викладена клінічна картина характерна для середньо-важкого перебігу грипу.

При важкому перебігу – в клінічній картині переважають симптоми різко вираженої інтоксикації. Можливі марення, галюцинації, непритомність, нерідко з'являються симптоми внутрішньочерепної гіпертензії, геморагічні явища. Може розвинути геморагічний набряк легенів і колапс.

Гіпертоксична (блискавична) форма характеризується крайньою тяжкістю і швидкістю розвитку ІТШ. Температура тіла при цьому знижується, іноді навіть не встигає розвинути виражений катаральний синдром. На перший план виступають симптоми або серцево-судинної недостатності, або гострого менінгоенцефаліту (при набряку – набуханню головного мозку), або гострої дихальної недостатності (при геморагічному набряку легенів).

Ускладнення можна розділити умовно на 2 групи:

1 - обумовлені безпосередньою дією вірусу

2 - обумовлені вторинною мікрофлорою.

1. Геморагічний набряк легенів може з'явитися причиною летального результату. Інтоксикація, задишка, ціаноз, збудження, домішки крові в мокротинні. При аускультатії велика кількість хрипів, продовження видиху, тахікардія, АТ понижений.

– Ураження ЦНС:

а) Набряк мозку. Наполегливий розлитий головний біль, судоми, непритомність, смерть.

б) Арахноїдит, внаслідок порушення ліквородинаміки, результати ураження судин мозку, що погіршує всмоктування СМР у венозну мережу. Наполегливий головний біль з'являється через 2 - 3 тижні.

в) у осіб, що страждають гіпертонічною хворобою, атеросклерозом, може бути крововилив в мозок.

– Судинні порушення можуть призвести до синдрому раптової смерті, обумовленої

гострим ураженням капілярної мережі.

А) Інфекційно-алергічний міокардит.

В) Інфаркт міокарду.

– Фальшивий круп (у дітей).

– 2) Синдром Рея – гостра енцефалопатія та жирова дегенерація внутрішніх органів. Частіше у дітей в період ранньої реконвалесценції. Перший симптом - раптова блювота, наростаюча енцефалопатія, збільшення печінки, АЛТ, гіпоглікемія.

– Пневмонія, яка може бути обумовлена і стафілококовою і пневмококовою і гемофільною паличкою. Клініка - типова.

– Радикуліт, невралгія, поліневрит.

– ЛОР-захворювання (синусит, отит).

– Гломерулонефрит – розвивається через 1-2 місяці. В основі – сенсibilізація імунними комплексами.

Клініка парагрипу

Інкубаційний період 3 - 6 днів. Починається поступово. Перші симптоми: закладеність носа, сухий кашель, першіння в горлі. Незабаром починаються серозно-слизові виділення з носа, більше, ніж при грипі, але менше, ніж при риновірусній і аденовірусних інфекціях.

Типовим є розвиток ларингіту і ларинготрахеїту. При огляді: колір обличчя не змінюється. Неяскрава гіперемія дужок і м'якого піднебіння.

Характерне ускладнення:

– Фальшивий круп.

– При приєднанні вторинної мікрофлори – пневмонія, яка розвивається на 4-5й день хвороби.

– Рідкі ускладнення – менінгіт, менінгоенцефаліт, пов'язані з прямим ураженням вірусом парагрипу нервових клітин.

Аденовірусна інфекція.

Інкубаційний період 4-14 днів (частіше 5-7 днів). Аденовірусні захворювання відзначають наступні особливості:

– Поліморфізм клінічних симптомів, обумовлений ураженням різних органів і систем, - дихальних шляхів, очей, кишків, лімфоїдної тканини.

– Переважання вираженого ексудативного компоненту при ураженні дихальної системи над помірною загальною інтоксикацією.

– Тривале (від 5-7 до 14 днів і більше) підвищення температури до 38-39°.

Клінічні форми хвороби:

1. Гостре респіраторне захворювання:

~ риніт з вираженою ринореєю

~ фарингіт («бруківка» + тонзиліт з нальотом)

~ збільшення регіонарних лімфатичних вузлів

~ може бути гепатомегалія

2. Пневмонія – можлива у дітей раннього віку і при імуносупресії. Значна інтоксикація, температура, м'язові болі, кашель з мокротинням, велика кількість вологих хрипів. На рентгенографії можна побачити збільшення паратрахеальних лімфатичних вузлів.

3. Фарингокон'юнктивальна лихоманка. Царапання, а потім біль в горлі, закладеність носа, ломота у всьому тілі, біль в очах, температура. Кон'юнктивіт буває катаральним, фолікулярним і плівчастим. Спочатку односторонній.

4. Епідемічний кератокон'юнктивіт. Інкубаційний період може подовжуватися до 24 тижнів, а кон'юнктивіт зберігається до 4 тижнів. Початок поступовий. Збільшені передвушні лімфатичні вузли. Кератит приєднується пізніше, але триває довго, іноді декілька місяців. Інтоксикація не виражена.

5. Геморагічний цистит. Гострий початок, дізурія, макрогематурія (3 - 4 дні), потім мікрогематурія до 27 тижнів.

6. Гастроентерит. Частіше у дітей. Гострий початок з нудоти, блювота, часті рідкі випорожнення. Т – 39-39,5°, болі в животі. Поєднується з респіраторним синдромом і

кон'юнктивітом. У дітей може призвести до обезводнення. У дорослих перебігає набагато легше. Варіант кишкової форми (у дітей) - інвагінація кишок. Під час операції виявляють збільшення регіонарних лімфатичних вузлів.

7. Ураження нервової системи: менінгізм – частіше, але можливий серозний менінгоенцефаліт, полірадикулоневрит.

РС-інфекція.

Реєструється в холодну пору року. Чітка клініка виявляється у дітей до 3-х років. Висококонтagioзне ГРЗ. Перші прояви – ринорея і фарингіт. Температура підвищується через 1-3 дні до 39°, приєднується кашель, спочатку сухий, наполегливий, нападоподібний. Розвивається бронхіоліт з бронхообструкцією, пневмонія, може бути отит.

У дорослих перебігає легко, з субфебрильною температурою і трахеобронхітом. В порівнянні з іншими ГРЗ, перебігає триваліше (10-30 днів).

Ускладнення: у дітей може бути круп з асфіксією, у дорослих - бронхоспазм із смертельним результатом. РС-інфекція може бути причиною синдрому раптової смерті новонароджених, що виникає на тлі повного клінічного благополуччя.

Основною причиною астматичного синдрому у дітей молодше 5 років рахують перенесену РС-інфекцію. Неврологічні розлади (енцефаліт, менінгіт, атаксія) у дітей перших років життя пов'язують з дією РС-вірусу.

Не виключають зв'язок РС-інфекції з розвитком синдрому Рея, лейкозу, міокардиту, повної блокади серця. І це тільки указує на недостатні відомості про вірус, патогенез і клініку РС-інфекції.

Опорні діагностичні критерії ***коронавірусної інфекції***:

- сезонність переважно зимово-весняна;
- інкубаційний період 2-4 дні;
- початок хвороби гострий;
- ведучий симптомокомплекс – інтенсивний риніт, іноді розвиваються ознаки ларинготрахеїту (осиплість голосу, непродуктивний кашель);
- лихоманка непостійна, інтоксикація виражена помірно;
- перебіг хвороби гострий, тривалість 1-3 дні.

Клінічно коронавірусну інфекцію діагностувати важко, оскільки вона не має специфічного симптомокомплексу. Диференціальну діагностику частіше проводять з риновірусною інфекцією, на відміну від якої коронавірусна інфекція має більш виражений риніт і нездужання і рідше супроводжується кашлем.

При спалахах гострих гастроентеритів слід проводити диференціальну діагностику з іншими діареями.

Опорні діагностичні критерії риновірусної інфекції:

- сезонність осінньо-зимова;
- інкубаційний період 1-3 дні;
- провідний прояв риніт («заразливий нежить») з рясними серозними, а пізніше і слизистими виділеннями;
- лихоманка, інтоксикація відсутні або виражені слабо;
- перебіг хвороби легкий, загальна тривалість 4-5 днів.

Клінічно про риновірусну інфекцію можна думати при гострому респіраторному захворюванні, що перебігає з вираженими симптомами риніту. помірним кашлем і відсутністю симптомів інтоксикації.

Диференціальна діагностика проводиться з коронавірусною інфекцією, що має схожу клінічну симптоматику і парагрипом.

Опорні діагностичні критерії ***реовірусної інфекції*** у холодну пору року:

- переважно групова захворюваність переважно в дитячих колективах;
- механізм зараження повітряно-краплинний і/або фекально-оральний;
- інкубаційний період 1-5 днів;
- характерне поєднання катарального синдрому (ринофарингіт) з гастроентеритичним (нудота, болі в животі, послаблення виділень);

- можливе збільшення лімфатичних вузлів, печінки;
- лихоманка і синдром інтоксикації різного ступеня вираженості;
- перебіг хвороби частіше неважкий тривалістю 5-7 днів.

Опорні діагностичні критерії **ентеровірусної інфекції**:

- встановлення групової захворюваності на ентеровірусну інфекцію;
- сезонність літньо-осіння (так званий «літній грип»);
- механізм зараження повітряно-краплинний і/або фекально-оральний;
- інкубаційний період 2-4 дні;
- початок хвороби гострий з лихоманкою вище 38°C, інтоксикацією (характерні м'язові болі). Гострий період триває 2-4 дні;
- катаральний синдром – ринофарингіт (гіперемія і зернистість слизової оболонки ротоглотки) виражений слабо;
- часто виявляються інші форми ентеровірусної інфекції (висип, міалгія, герпангіна, серозний менінгіт);
- перебіг хвороби частіше неважкий, тривалістю до 7-10 днів.

Опорні діагностичні критерії **респіраторного мікоплазмозу**:

- відсутність сезонності (реєструється круглий рік);
- інкубаційний період 7-14 днів;
- початок хвороби гострий з субфебрильною лихоманкою, вираженою інтоксикацією; надалі температурою 38,5°C, інтенсивним головним болем. температура тримається 3-4 дні, потім субфебрильна;
- може спостерігатися гіперемія обличчя у поєднанні з кон'юнктивітом;
- катаральний синдром характеризується переважним розвитком ринофарингіту (дифузна гіперемія м'якого піднебіння, дужок, задньої стінки ротоглотки) і трахеобронхіту (інтенсивний болісний кашель як при кашлюку, спочатку сухий, потім продуктивний);
- збільшення шийних лімфатичних вузлів;
- іноді спостерігається невелике збільшення піднебінних мигдаликів;
- запальна лейкоцитарна реакція і збільшення ШОЕ частіше відсутні;
- перебіг хвороби може затягуватися до 14 днів.

Мікоплазменна пневмонія.

Інкубаційний період 7-32 днів. Поступовий початок, помірний головний біль, м'язові болі, температура, непродуктивний кашель. Температура від 37,5 до 39°C на протязі 7-12 днів, а потім тривалий (протягом місяцю) субфебрилітет.

Частіше пневмонія інтерстиціальна, фізикальні дані мало інформативні (амбулаторні пневмонії під прапором ГРЗ – тривалий кашель до 4 тижнів).

При важкому перебігу зазвичай субдольва пневмонії. Ураження легенів може поєднуватися з катаральним синдромом (риніт, фарингіт).

Ускладнення розглядаються як прояви алергічних, аутоімунних процесів (гемолітична анемія, тромбоцитопенія, ДВЗ-синдром, артрити, гепатит, панкреатит, поліневрит, менінгоенцефаліт).

Специфічна діагностика грипу і інших ГРВІ.

Експрес-діагностика грипу, парагрипу, РС-інфекції, аденовірусної інфекції в реакції флюоресцируючих антитіл (РФА). На мазок-відбиток з носа, після відповідної обробки наносяться специфічні антитіла з флюоресцеїном, потім мікроскопія під люмінесцентний мікроскоп. Відповідь через 2-3 години.

ПЦР діагностика для адено-, реовірусної, мікоплазменної інфекції.

Ретроспективний метод. Серологічні методи, 2 сироватки (у перші дні і через 7-10 днів). РНГА, РТГА, РЗК. Достовірність при 4х кратному прирості антитіл. При парагрипі 2а сироватка через 3-4 тижні і при РС і при мікоплазмозі (РЗК, ELISA, для визначення IgM, IgG).

Для виділення збудників грипу і інших ГРЗ отриманим від хворого матеріалом заражають культури клітин, курячі ембріони і лабораторних тварин, але це дуже

трудомісткий і дорогий метод, тому застосовується частіше при розшифровці епідемій.

Багато збудників нестійкі в зовнішньому середовищі, тому проби слід зберігати вологими і на холоді, але не заморожувати. Для збереження життєздатності вірусів досліджуваний матеріал занурюють в стабілізуюче середовище, що складається з розчину Хенкса або гідролізату лактатальбуміну, збагачений 5-10% прогрітою сироваткою великої рогатої худоби. Для придушення зростання супутньої мікрофлори до вказаних вище розчинів додають 500 Ед/мл пеніциліну, 200-300 міліграм/мл стрептоміцину і 100-200 Ед/мл ністатину.

Носоглоткові виділення беруть натщесерце. Хворому пропонують прополоскати горло 10 мл ізотонічного розчину хлориду натрію і зібрати змив з широкогорлу банку. Протирають носові ходи і задню стінку глотки ватяними тампонами і переносять їх в банку зі змивом. У лабораторії тампони віджимають об стінку і видаляють, а змив центрифугують або відстоюють в холодильнику. Для виділення вірусів використовують надсадкову рідину.

Соскоби з кон'юнктиви забирають платиновою петлею і роблять мазок на предметному склі. Для виділення збудників матеріал забирають тампоном і поміщають його в транспортне середовище.

Кров для серологічного дослідження беруть з вени в об'ємі 10 мл 2 рази: в 1-2 добу і на 10-20й дні хвороби. Якщо немає упевненості в стерильності сироватки, то її краще заморозити, оскільки це запобігає зростанню контамінуючої мікрофлори і зберігає специфічні антитіла, титр яких при тривалому зберіганні при плюсовій температурі може знижуватися.

Цереброспінальну рідину досліджують при підозрі на менінгіт або енцефаліт

Проби фекалій масою 4-8 г поміщають в сухий стерильний флакон.

Трупний матеріал слід забирати якомога раніше, оскільки титр збудників в тканинах після смерті падає дуже швидко. Від трупів беруть шматочки легенів, трахеї, бронхів, кишечнику, регіонарні лімфатичні вузли і вміщують в стерильний посуд.

Взяті тим або іншим способом зразки патологічного матеріалу транспортують в лабораторію в термоконтейнерах, в яких підтримується температура 2-4°C.

Лікування грипу і інших ГРВІ.

1. Базисна терапія:

- домашній постільний режим, а у важких випадках госпіталізація;
- раціональне харчування і достатня кількість рідини;
- застосування вітамінів
- потогінні засоби (малина, калина, гаряче молоко з медом)

2. Етіотропна терапія

Противірусна:

- при грипі А – ремантадін 0,1 3 рази 1й день, 0,1 2 рази 2й день;
- грип – рибавірін в аерозолі або пігулках
- протигрипозний імуноглобулін внутрішньом'язово по 3-6 мл 2 рази на день протягом 2-3 днів;
- препарати інтерферону – краще у вигляді інгаляцій (3 ампули на 10 мл води Т37°C) або розчин інтерферону в/м від 100 000 до 1 млн ОД 2-3 дні;
- індуктори інтерферону (аміксин, циклоферон, амізон, протекфлазид) - в 2 рази скорочують тривалість хвороби, зменшують число ускладнень;
- афлубін, грип-хеель, антигрипін, концентрат «Джерело» - противірусна і антибактеріальна дія, підвищення імунітету.

Для парагрипу специфічна терапія не розроблена. РС -інфекція - рибавірін у вигляді аерозолю протягом 3 днів. Інтерферон не грає великої ролі в захисті від РС-інфекції. Аденовірусна інфекція – при кон'юнктивіті дезоксирибонуклеаза 0,05% розчин 1-2 краплі в око. Мікоплазмоз – антибіотики тетрациклінового ряду або еритроміцин.

3. Патогенетична терапія.

- дезінтоксикаційна;
- антигеморагічна (вітамін С, препарати кальцію, рутині);
- поліпшення мікроциркуляції (кордіамін, сульфокамфокаїн, серцеві глікозиди);

- бронхолітики (М-холінолітики (атровент), селективні β -блокатори (сальбутамол, беротек), інгібітори фосфодіестерази цАМФ (теофілін, еуфілін);
- десенсибілізуюча;
- антиоксидантна.

4. Симптоматична терапія.

- краплі в ніс;
- протикашльові засоби (продеїн, кофлекс, лібексин, кодтерпін, тусупрекс, стоп-туссин, синекод); відхаркувальні - при появі мокротиння;
- жарознижуючі (анальгін, парацетамол);

Антибіотики призначаються у випадку важкого перебігу грипу, особливо з ураженням ЦНС, дітям перших 2х років життя; вагітним, немолодим пацієнтам, особам, що страждають хронічними запальними захворюваннями дихальної системи. Показані макроліди (азитроміцин, макропен), цефалоспорины III покоління, фторхінолони.

Література

Основна література

8. Інфекційні хвороби: підручник / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін.; за ред. О.А. Голубовської. — 2-е вид. — К.: ВСВ «Медицина», 2020. — 688 с. + 12 кольор. вкл.
9. Інфекційні хвороби: підручник : у 2 т. / за ред. В.П. Малого, М.А. Андрейчина. - Львів: «Магнолія 2006», 2018. — Е. 1. — 652 с.
10. Інфекційні хвороби: підручник : / В.М. Козько, Г.О. Соломенник, К.В. Юрко та ін.; за ред. В.М. Козька. — К.: ВСВ «Медицина», 2019. — 312 с.
11. Атлас дитячих інфекційних хвороб. Червона Книга = Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases / Керол Дж. Бейкер; переклад 3-го англ. видання. К.: ВСВ «Медицина», 2019. — 744 с.
12. Атлас інфекційних хвороб / М. А. Андрейчин [та ін.]; за ред. М. А. Андрейчина. - 2-е вид., випр. і допов. - Тернопіль: Підруч. і посіб., 2017. - 287 с. Методи клінічного обстеження і семіотика інфекційних захворювань: навчальний посібник (за ред. В.І. Трихліба). — К.: ФОП Чалчинська Н.В., 2017. — 612 с.
13. Тропічні хвороби: навч. посіб. / В.М. Козько, Г.О. Соломенник, К.В. Юрко. — К.: ВСВ «Медицина», 2019. — 384 с.
14. Harrison's Principles of internal medicine. 19th edition /edited by Anthony S. Fauci, Dennis L Kasper, Dan L. Longo [et all]. — New York. - 2017. — 2340 p.

Додаткова література

11. Атлас інфекційних хвороб / М. А. Андрейчин [та ін.]; за ред. М. А. Андрейчина. - 2-е вид., випр. і допов. - Тернопіль : Підруч. і посіб., 2017. - 287 с.
12. Методи клінічного обстеження і семіотика інфекційних захворювань: навчальний посібник (за ред. В.І. Трихліба). — К.: ФОП Чалчинська Н.В., 2017. — 612 с.
13. «Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19». Практична медицина, Краків, Польща. 2018 –1632 с.
14. Лептоспіроз: монографія / Н.А. Васильєва, М.А. Андрейчин. — Тернопіль, 2016. — 276 с.
15. Infectious diseases: Підручник для мед. ун-тів, інст., акад. Затверджено МОН і МОЗ / Голубовська О.А., Андрейчин М.А., Шкурба А.В.; за ред. О.А. Голубовської. К.: ВСВ «Медицина», 2018. — 664 с.
16. Harrison's Principles of internal medicine. 19th edition /edited by Anthony S. Fauci, Dennis L Kasper, Dan L. Longo [et all]. — New York. - 2017. — 2340 p.
17. Pediatric Infectious Diseases: textbook / S.O. Kramarov, O.B. Nadraga, L.V. Pyra et al. — 4th edition K.: ВСВ «Медицина», 2020. — 240 с.
18. General epidemiology: study guide (IV a. l.) / N.O. Vynograd. — 3rd edition, corrected K.: ВСВ «Медицина», 2017. — 128 с.
19. Tropical infections : manual / ed. by M.A. Andreychyn, V.D. Moskaliuk. — Lviv : «Magnolia 2006», 2019. — 220 p.

20. Рекомендації міжнародних організацій

Електронні ресурси

8. Pigott D.C. Viral Hemorrhagic Fevers [Електронний ресурс] / D.C. Pigott. — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/830594-overview>.
9. Hantaviruses [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://virology-online.com/viruses/Hantaviruses.htm>.
10. ICD-10 Version: 2010 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://apps.who.int/classification/apps/icd/icd10online>.
11. International travel and health [Електронний ресурс] / WHO, 2010. — Режим доступу: <http://www.who.int/ith/en/>.
12. Rickettsial Infection <http://emedicine.medscape.com/article/231374-overview>.
13. Gompf S.G. Arenaviruses [Електронний ресурс] /S.G. Gompf, K.M. Smith, U. Choc. — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/212356-overview>.
14. Typhus [Електронний ресурс] / J.F. Okulicz, M.S. Rasnake, E.A. Hansen, B.A. Cunha. — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/231374-overview>

Лекція №3 «Вірусні гепатити»

Вірусні гепатити - це група антропонозних захворювань, що викликаються гепатотропними вірусами. Механізм передачі може бути різним.

Проблема вірусних гепатитів залишається найбільш актуальною, оскільки за поширеністю ці захворювання поступаються тільки гострим респіраторним і гострим кишковим інфекціям. Вірусні гепатити є однією з найбільш частих причин хронічного гепатиту і цирозу печінки, а у деяких осіб можуть закінчуватися летально.

Проблема вірусних гепатитів знаходиться під пильною увагою багатьох учених всього світу. На сьогодні є певні успіхи у вивченні етіології, епідеміології, клініки, діагностики цього поліетіологічного вірусного захворювання.

Етіологія.

В даний час відомі наступні віруси, що викликають гепатити: вірус гепатиту А (HAV); вірус гепатиту В (HBV); вірус гепатиту Е (HEV); вірус гепатиту D (HDV), що асоціюється з HBV, вірус гепатиту С (HCV), вірус гепатиту F (HFV). Недавно відкритий вірус гепатиту G (HGV), а також віруси TTV, SEN роль яких в ураженні печінки ще мало вивчена. Пошуки нових вірусів, що викликають гепатити, продовжуються. У літературі можна зустріти різні назви хвороби, що викликаються цими вірусами: інфекційний гепатит, епідемічний гепатит, сироватковий гепатит, шприцевий гепатит. Вказані захворювання мають багато загального, проте виявлені і вельми істотні клінічні, епідеміологічні, патогенетичні і імунологічні особливості, що вимагають проведення диференціального діагнозу. Група експертів ВООЗ рекомендує розрізняти наступні варіанти вірусних гепатитів: гепатит А (ГА); гепатит В (ГВ); гепатит Е (ГЕ); вірусний гепатит С (ГС); гепатит Д (ГД).

Вірус гепатиту А (HAV).

Збудник вперше виявлений в 1973 році Feinstone. Це РНК-вірус, при електронній мікроскопії виявляються як повні, так і порожні його частинки розміром 27-30 нм. На їх поверхні виявляються капсомери. Нуклеопептид HAV не має поверхневих виступів і оболонки. У віріоні не виявлено серцевинної структури. Вірус містить 4 пептиди (VP 1-4), що беруть участь в реакціях імунної преципітації. Передбачається, що VP1 і VP3 знаходяться частково на поверхні, а VP2 і VP4 розташовуються усередині віріону. Проте, до теперішнього часу немає достовірних відомостей про їх значення відносно антигенності і імуногенності. У HAV встановлений загальний антиген, до якого в організмі людини утворюються антитіла в класі IgG і IgM.

HAV стійкий при рН 3,0-9,0, чутливий до формаліну, може зберігатися протягом декількох місяців або навіть років при температурі +4°C, тижнями – при кімнатній температурі. Повна інактивація вірусу відбувається при 85°C протягом 5 хвилин. HAV стійкий до хлору, в порівнянні з іншими вірусами цієї групи і може проникати через бар'єри водоочисних споруд. Повна інактивація вірусу настає при концентрації хлору 2,0-2,5 мг/л з експозицією протягом 15 хвилин, хлорним вапном – 10 мг/л через 15 хвилин.

Вірус гепатиту А може репродукуватися в людських або мавпячих клітинних культурах, звідки й отримують вірусний антиген. Необхідно відзначити, що успішна адаптація HAV до культури клітин дуже необхідна для вивчення біологічних властивостей, отримання джерела реагентів для діагностикумів (антигену, антисироватки), а також для конструювання вакцин (живих, убитих).

Вірус гепатиту В (HBV).

HBV в природних умовах виявлений у хворих людей і носіїв, у лісових бабаків, земляних білок, пекінських качок. Це ДНК-вірус, патогенний для людини і деяких видів приматів – шимпанзе, горилю, орангутангу. HBV викликає гостру і персистентну інфекцію, вражає переважно печінку.

Вірус складається з ядра і оболонки. Розрізняють наступну антигенну структуру HBV: HBsAg – поверхневий, HBcAg – внутрішній, HBeAg відображає інфекційність вірусу. До цих антигенів в організмі хворого виробляються антитіла: анти-HBs; анти-HBc; анти-HBe в класі IgG і IgM.

Виявлений в організмі людини HBsAg свідчить про наявність гострої і латентної інфекції. Передбачається, що тривале збереження в сироватці крові хворих HBsAg може

свідчити про перехід процесу в хронічну форму. HBsAg в крові практично не визначається і фіксується побічно по ДНК-полімеразній реакції, позитивний як в гострому періоді хвороби, так і після багатьох місяців і років у хворих на хронічну форму інфекції та вірусоносіїв. Незабаром після виявлення HBsAg в крові хворих з'являються анти-HBc. Найчастіше їх виявляють при хронічному гепатиті В і у носіїв інфекції.

У ранні терміни хвороби виявляється HBeAg, змінюючись потім анти-HBe. Важливу діагностичну інформацію можна отримати, використовуючи методи визначення специфічної ДНК HBV. Для цієї мети використовують молекулярну гібридизацію нуклеїнових кислот і полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Геноспецифічна вірусна ДНК виявляється в сироватці крові, біоптатах печінки, лімфоцитах периферичної крові. Приведений метод дозволяє виявляти дуже малі кількості вірусної ДНК в досліджуваних зразках, що значно підвищує надійність діагностики.

Вірус гепатиту С (HCV).

Віріон вірусу гепатиту С складається з ядра та ліпідної зовнішньої мембрани. Геном представлений одноланцюжною РНК. HCV досить стійкий у зовнішньому середовищі, особливо в біологічних рідини, таких як препарати крові, сперма та інші. Чутливий до хлороформу, інших дезрозчинів і високих температур (100°C і більше).

Антигенна структура HCV мало вивчена. Встановлено, що до вірусу в організмі хворого виробляються антитіла в класі IgG і IgM. Їх виявлення в сироватці крові хворого свідчить про наявність гострого або хронічного захворювання. У сироватці крові хворих виявляються також антитіла до неструктурних білків (aNS3, aNS4, aNS5), що свідчить про активність реплікації вірусу в організмі хворого. Антитіла можуть зберігатися на певному рівні протягом 6-9 місяців, а потім їх титри в сироватці крові знижуються аж до повного зникнення.

Вірус гепатиту Д (HDV).

HDV є дефектною вірусною частинкою розміром 30-35нм, містить внутрішній антиген (HDAg), складається з невеликої циркулярної РНК і поверхневої оболонки, яка є HBsAg HBV. Вважають, що репродукція вірусу можлива тільки за наявності HBsAg в організмі хворого, тому гепатит D протікає завжди як коінфекція або суперінфекція, що приєднується до HBV.

На внутрішній антиген VHD організм людини відповідає виробленням антитіл в класі IgG і IgM, що використовується в діагностиці захворювання.

Вірус гепатиту Е (HEV).

Вірус гепатиту Е виділений з фекалій хворих жовтяницею. Виявити сферичні вірусоподібні частинки вдалося, використовуючи метод імунної електронної мікроскопії. Матеріал для дослідження забирався від добровольців, заражених матеріалом від хворих жовтяницею з передбачуваним діагнозом гепатиту Е. Передбачається, що HEV може викликатися декількома штамами вірусу різної антигенної структури.

В даний час розроблені тест-системи, що дозволяють імуноферментним методом виявляти антигени вірусу у фекаліях, використовуючи для цього сироватки реконвалесцентів. Є також тест-системи для виявлення антитіл до антигена HEV.

Решта вірусів в даний час вивчена мало.

Епідеміологія.

Гепатит А – антропоноз. Джерелом хвороби є хвора людина в переджовтяничному періоді і 15-20 днів періоду розпалу хвороби, вірусоносій. Первинна локалізація вірусу – шлунково-кишковий тракт. Вірус з організму хворої людини виділяється з фекаліями. Механізм передачі – фекально-оральний. Кінцевими чинниками передачі вірусу гепатиту А є їжа і вода. Проміжним чинником передачі є мухи, що переносять вірус разом з фекаліями на продукти харчування, посуд. У харчові продукти і на посуд вірус може вноситися і за допомогою хворих людей, руки яких забруднені вірусом.

Сприйнятливість до захворювання висока. Захворюють переважно діти і особи до 30 років. Співвідношення тих, що перенесли клінічні форми хвороби і осіб, що мають aHAV, складає 1:22 - 1:125 в різних містах.

Підвищення показників захворюваності ВГА спостерігається в літньо-осінньому

періоді року.

Джерелом вірусу гепатиту В природі є хвора гострою або хронічною формою людина, здоровий носій. Природний шлях передачі – статевий. Інфекція може передаватися і при поцілунках через травмовану слизову оболонку, через молоко матері, через плаценту від хворої матері плоду (вертикальний шлях передачі). Істотне значення має також парентеральний шлях передачі: переливання крові і її препаратів, ін'єкції, маніпуляції, оперативні втручання.

Сприйнятливість до захворювання висока. Найчастіше гепатитом В хворіють наркомани, гомосексуалісти, повії, медичні працівники (хірурги, стоматологи, акушери-гінекологи, працівники відділень гемодіалізу, маніпуляційні медичні сестри, лікарі-інфекціоністи).

Профілактика ВГВ полягає, перш за все, у використанні в медичних установах одноразового інструментарію, одноразових систем для переливання крові, її препаратів, інфузійних розчинів, в строгому контролі при відборі донорів. Інструменти багаторазового використання повинні піддаватися термічній обробці не нижче 100°C протягом 45 хвилин.

Епідеміологія гепатиту D вивчена недостатньо. Вважають, що джерелом інфекції є хвора людина, основний шлях передачі – парентеральний. Сприйнятливі до гепатиту D особи, страждаючі ГВ або HBsAg - носії.

Епідеміологія вірусного гепатиту E ідентична епідеміологічним закономірностям ВГА, а гепатиту С – вірусному гепатиту В.

Патологічна морфологія.

Морфологічні зміни в печінці відбуваються у всіх тканинних компонентах – паренхімі, сполучній тканині, ретикулоендотелії, у меншій мірі в жовчних шляхах, тобто є дифузне ураження органу. Ступінь ураження варіює від неістотних дистрофічних і одиничних некротичних змін епітеліальної тканини печінкової дольки при легких формах до обширних субмасивних і масивних некрозів печінкової паренхіми. Розрізняють 3 варіанти гострої форми хвороби: гостру циклічну, холестатичну і масивний некроз печінки.

При гострій циклічній формі виявляють дифузне ураження епітеліальних і мезенхімальних елементів. Спостерігається декомпенсація балочної будови з безладним розташуванням гепатоцитів і їх значним поліморфізмом. Разом з дистрофічними змінами визначаються виражені процеси регенерації з фігурами мітозів і великою кількістю двоядерних клітин. Характерна наявність розсіяних по дольці печінки некротизованих гепатоцитів. Зміни мезенхімальних елементів усередині дольки виражаються в проліферації купферовських клітин з перетворенням їх в макрофаги. Цитопlasма цих клітин базофільна, містить жовчний пігмент і ліпофусцин. Капіляри в центрі часточок розширені. У портальному тракті спостерігається проліферація лімфогістіоцитарних елементів з домішкою плазматичних клітин, еозинофілів і нейтрофілів. Разом з цим, спостерігається ретикулярна гіперплазія селезінки і портальних лімфатичних вузлів.

Клінічні прояви хвороби відповідають тяжкості деструктивних змін в паренхімі печінки.

При холестатичному варіанті вірусних гепатитів найбільші морфологічні зміни виявляються з боку внутрішньопечінкових жовчних ходів з картиною холангіту і періхролангіту.

Патогенез.

Патогенез вірусних гепатитів до кінця ще не досліджений унаслідок великих труднощів, обумовлених відсутністю доступної експериментальної моделі хвороби. У основі існуючих уявлень про патогенез ВГВ лежать клінічні спостереження, прижиттєві дослідження тканини печінки і порівняльне вивчення вірусного гепатиту у тварин.

Загальна схема без деталізації певних ланок розроблена Г.П. Рудневим (1966). Проте, в даний час в літературі накопичилося багато нових даних, що значно поглиблюють сучасні знання патогенезу гострих вірусних гепатитів. Надходження збудника хвороби в організм хворого відбувається пероральним (HAV, HEV), статевим шляхом, (HBV, HCV), парентеральним (HBV, HCV, HDV і не виключений для HAV і HEV), вертикальним шляхом передачі.

Упровадившись в організм людини, збудник досягає регіонарних лімфатичних вузлів, де і відбувається його масивна репродукція – друга фаза патогенетичного ланцюга. Репродукуючись в лімфовузлах, збудник викликає пошкодження клітин і їх загибель. Організм відповідає на цю негативну дію імунологічною реакцією ретикулярної тканини лімфатичних вузлів, виконуючи «бар'єрну» функцію. Це відповідає періоду інкубації. На цьому рівні інфекційний процес може припинитися або при недостатності «бар'єрної» функції настає фаза генералізації інфекції (первинна вірусемія). Вірус з лімфатичних вузлів у великих кількостях поступає в кров. Клінічно ця фаза виявляється ознаками інтоксикації і початком ураження печінки. У цій фазі віруси гепатиту впливають на тромбоцити, унаслідок чого порушується склад їх фосfolіпідної мембрани, посилюється метаболізм арахідонової кислоти, що приводить до підвищення їх адгезивної і агрегаційної активності. Віруси гепатитів також пошкоджують клітини ендотелію дрібних судин, порушуючи структуру їх біомембран. В результаті такої дії з арахідонової кислоти (обов'язковий компонент фосfolіпідів мембран) утворюються високоактивні ендопероксида, що справляють могутній вплив на адгезію і агрегацію тромбоцитів, еритроцитів. За даними Б.К. Безпрозванного, віруси гепатиту у фазі вірусемії впливають і на еритроцити. Це, за нашими даними, знижує їх осмотичну стійкість, підвищує їх адгезивну і агрегаційну функції. Така дія вірусів гепатиту на клітини крові, клітини ендотелію судин вже у фазі вірусемії істотно впливає на згортаючу і протизгортаючу системи крові, викликаючи внутрішньосудинне мікрозгортання – розвивається перша фаза ДВЗ-синдрому. Ступінь цих порушень залежить від масивності вірусемії і багато в чому визначає тяжкість перебігу хвороби.

Фаза вірусемії при вірусних гепатитах підтверджується виявленням в крові хворих DNA або RNA вірусів. Разом з вірусемією відбувається і паренхіматозна дифузія. Віруси гепатиту проникають в клітини печінки, перш за все, в гепатоцити. Вірус також виявляється в еритроцитах, тромбоцитах, клітинах підшлункової і щитовидної залоз, ретикулоендотеліальної системи, що також повинно враховуватися в оцінці патологічних процесів при цьому захворюванні, що істотно впливає на ступінь тяжкості, перебігу і наслідки хвороби.

Механізми ураження гепатоцитів, інших клітин органів і систем до теперішнього часу вивчений мало. F. Dudleu, A.Ф. Блюгер в патогенезі синдрому цитолізу провідне значення бачають в реакціях макроорганізму, опосередкованих Т-клітинами. На думку цих авторів, вірус, проникаючи в сприйнятливі гепатоцити і репродукуючись в них, накопичується в поверхневій мембрані. Циркуляція в крові антигенів приводить до сенсibiлізації Т-лімфоцитів. Останні розпізнають наявність чужорідних антигенів в мембрані гепатоцитів. У місці знаходження інфікованих гепатоцитів відбувається імунна реакція, результатом якої є деструкція інфекційного агенту і одночасно некроз гепатоциту, який став «стороннім» унаслідок репродукції в ньому вірусного білку. Якщо вірус репродукується в переважній більшості гепатоцитів, то при нормальній реакції системи Т-клітин бурхливо виникає злоякісна (фульмінантна) форма гепатиту. При ураженні частини гепатоцитів розвиваються інші клінічні форми хвороби. У разі відсутності специфічної реакції Т-клітин на збудника ураження клітин печінки не відбувається зовсім.

Проте дана теорія не пояснює багато сторін патогенезу вірусного гепатиту. Залишається неясним, чому при аутоагресії (наявність антитіл, Т-лімфоцитів, вірусу) реалізація їх настає тільки в одиничних випадках. Неясно також, чому у загинувших в печінці не виявляється лімфоцитарна інфільтрація. Відповідь на поставлені питання сформулювала А.Ф. Блюгер, висловивши думку, що для реалізації аутоагресії необхідні дефекти за генетичним типом в системі імунологічного гомеостазу. Цей аргумент, на наш погляд, вельми непереконливий. Аналізуючи отримані нами дані, ми прийшли до висновку, що механізми цитолізу гепатоцитів і інших клітин при вірусних гепатитах здійснюються таким чином. Вірус упроваджується в гепатоцит, де здійснюється його репродукція з використанням субстантів клітинних компонентів, особливо таких, як субстрат ядерної субстанції, мітохондрій, мікросом. В результаті такого, невластивого для клітини процесу, в клітині у декілька разів підвищується активність вільнорадикального окислення (ВРО). Це

стимулює надмірне накопичення активних форм кисню. Активні форми кисню приводять до окислення різних біологічно активних речовин і структурних утворень біологічних мембран – фосфоліпідів. У ліпідах перекисному окисленню піддаються переважно ненасичені жирні кислоти, що призводить до зміни їх просторового розташування, конфігурації, включення в інтенсивні метаболічні процеси. В міру адаптаційної ємкості інтенсифікація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) нівелюється, перш за все, ферментативною та неферментативною антиоксидантними системами (АОС). У разі невисокої активності ПОЛ і достатній ємкості АОС перебіг і наслідки хвороби сприятливі. У разі крайньо високої активності ПОЛ відбувається виснаження АОС, а в цілому це приводить до порушень активності клітинних ферментів, особливо гліколізу, глікогенолізу, роз'єднуванню фосфорилювання, внаслідок чого клітина втрачає потенціал енергії, що саме по собі приводить до загибелі клітини, зокрема, гепатоциту. Разом з цим порушується проникність як мембрани гепатоциту, так і його внутрішніх структурних компонентів. Відбувається корозія гепатоцита, втрачається його синтетична, дезінтоксикаційна та інші функції. Порушення проникності лізосомальних мембран сприяє виходу в цитоплазму протеолітичних ферментів, які і завершують загибель гепатоциту. Уламки клітини, що руйнується, стають сторонніми для макроорганізму і знешкоджуються компонентами неспецифічної імунної системи.

Багато з положень даної теорії доведено нашими роботами, а також роботами Н.И. Нісевич і В.Ф. Учайкина. Вірність такого погляду на патогенез цитолізу гепатоцитів при вірусних гепатитах підтверджена позитивними результатами терапії з використанням антиоксидантів.

При важкому перебігу вірусних гепатитів можлива і наступна фаза патогенезу – вторинна вірусемія, що може привести до хронізації хвороби. Останньою в патогенетичному ланцюгу вірусних гепатитів є резидуальна фаза., що клінічно відповідає періоду ранньої реконвалесценції.

Клініка.

Клінічна класифікація гострих вірусних гепатитів.

За особливостями перебігу:

1. Циклічний
2. Ациклічний

За тяжкістю перебігу:

1. Легкий
2. Середньотяжкий
3. Важкий
4. Фультінантний

Залежно від клінічних проявів:

1. Безсимптомні форми (вірусоносійство, субклінічні форми)
2. Маніфестні форми (безжовтяничні, з жовтяницею)

Періоди хвороби

1. Інкубаційний
2. Переджовтяничний з наступними варіантами – диспепсичний, астеновегетативний, артралгічний, змішаний, грипоподібний, без проявів.
3. Період розпаду, ознаки – гіперферментемія без жовтяниці, з жовтяницею, гепатомегалія, іноді гепатоспленомегалія, ендогенна інтоксикація.
4. Період реконвалесценції.
5. Наслідки – дискінезія жовчовивідних шляхів, затяжний гепатит, хронізація хвороби з наслідками – цироз або цироз-рак (гепатоцелюлярна карцинома).

У гострому періоді вірусних гепатитів, особливо при гепатиті В, гепатиті В+Д можливий розвиток гострої печінкової енцефалопатії (ГПЕ).

Періоди гострої печінкової енцефалопатії:

1. Прекома I
2. Прекома II
3. Кома I (неглибока кома)
4. Кома II (глибока кома, пригнічення всіх функцій організму).

Клінічна картина всіх вірусних гепатитів багато в чому схожа і відрізняється в процентному відношенні по тяжкості перебігу хвороби і її наслідків. Для гепатитів А і Е є характерний переважно циклічний доброякісний перебіг з повним одужанням, а при гепатитах В, С і D нерідко спостерігається середньотяжкий і важкий перебіг, затяжні і хронічні форми хвороби, летальні наслідки.

Правильно і своєчасно оцінити тяжкість вірусного гепатиту не завжди просто, оскільки клінічні прояви іноді навіть у випадках, що закінчилися смертю, бувають слабо вираженими і лише в періоді повної декомпенсації функцій печінки з'являються симптоми, що вказують на особливу тяжкість перебігу хвороби. Клінічні критерії тяжкості при вірусних гепатитах часто носять суб'єктивний характер, а показники функціональних тестів не завжди точно і повно відображають ступінь ураження печінкової паренхіми.

При оцінці тяжкості хвороби приймають до уваги інтенсивність інтоксикації і жовтяниці, збільшення розмірів печінки і селезінки, втрату ваги, рівень білірубину в сироватці крові, активність амінотрансфераз, показник протромбінового індексу. Надійніше оцінити тяжкість хвороби вдається в період розпаду хвороби.

При цьому слід враховувати тривалість інкубаційного періоду. Чим він коротше, тим важче перебігає хвороба. Звертають увагу на характер і тривалість переджовтяничного періоду. Виражена інтоксикація, поліартралгії, яскравий диспепсичний симптомокомплекс характерні для фульмінантних і важких форм вірусних гепатитів. Тривала інтенсивна жовтяниця, гіпотонія, брадикардія, що змінюється тахікардією, млявість, нудота, субфебрильна температура, зменшення діурезу свідчать про важкий або злоякісний перебіг вірусного гепатиту з невизначеним прогнозом.

При легкому перебігу вірусного гепатиту концентрація загального білірубину в сироватці крові рівна 20-80мкмоль/л по методу Йендрашика, протромбіновий індекс відповідає нормальним величинам; при середньотяжкому перебігу загальний білірубін підвищується до 80-160 мкмоль/л, показник протромбінового індексу істотно не змінюється; при важкому перебігу концентрація білірубину більше 160мкмоль/л, знижується протромбіновий індекс, рівень загального білку, фібрину, альбуміну, змінюються показники згортаючої системи крові.

Гострі вірусні гепатити перебігають переважно циклічно. Інкубаційний період при гострому гепатиті А складає в середньому 15-30 днів, при гострому гепатиті В – 30-180 днів. Переджовтяничний (початковий) період може перебігати в наступних варіантах: 1) диспепсичний – хворі скаржаться на відсутність апетиту, нудоту, іноді з'являється блювота, температура субфебрильна, тривалість цього періоду складає 3-7 днів; 2) астеновегетативний – хворі скаржаться на слабкість, головний біль, загальне нездужання, зниження апетиту, температура тіла – субфебрильна або нормальна; 3) грипоподібний – хворі скаржаться на головний, м'язовий біль, слабкість, зниження апетиту, температура тіла - 37,5-39°C, а в окремих випадках 39-40°C; тривалість 2-го і 3-го варіантів переджовтяничного періоду складає 5-10 днів. 4) поліартралгичний варіант спостерігається переважно при гострому гепатиті В, а також С. Хворі скаржаться на біль в суглобах, іноді спостерігаються м'язовий біль, слабкість, зниження апетиту. Тривалість цього періоду складає 7-14 днів. 5) змішаний варіант початку хвороби виявляється найчастіше ознаками декількох синдромів.

У деяких хворих захворювання може починатися без ознак інтоксикації.

З появою чітких ознак ураження печінки – період розпаду хвороби – самопочуття у більшій частини хворих поліпшується. Нормалізується температура, стає темною сеча, з'являється субіктеричність склер, поступово наростає жовтяниця, знебарвлюється кал. Подальший перебіг хвороби залежить від ступеня ураження вірусом печінки, що і визначає тяжкість хвороби. При легкому перебігу вірусного гепатиту жовтяниця наростає протягом 3-5 днів, протягом 1 тижня тримається на одному рівні, потім до 15-16 дня повністю зникає. Вже в кінці 1-2 тижня жовтяничного періоду стає світлою сеча, забарвлюється в жовтувато-коричневий колір кал.

При середньотяжкому і важкому перебігу хвороби жовтяничне фарбування склер, шкіри інтенсивніше, більш тривалий жовтяничний період (20-45 днів). З боку серцево-судинної системи спостерігається гіпотонія, у більшій частини хворих – брадикардія,

глухість серцевих тонів. У 80-90% хворих збільшується в розмірах печінка, поверхня її гладка, край закруглений, помірно болісна. У 30-40 % хворих пальпується селезінка. При важкому перебігу гострого вірусного гепатиту у частини хворих спостерігається здуття живота, обумовлене порушенням травлення (ознаки ураження підшлункової залози, секреторних залоз шлунку і порушення біоценозу шлунково-кишкового тракту). У деяких хворих з важким перебігом вірусного гепатиту може спостерігатися помірний асцит. У деяких хворих спостерігається шкірне свербіння – так званий холестатичний варіант перебігу хвороби.

З боку центральної нервової системи у частини хворих спостерігаються ті або інші зміни. Вже при легкому перебігу гострого вірусного гепатиту можуть мати місце зміни настрою, адинамія, млявість, порушення сну. З наростанням тяжкості хвороби ці явища зустрічаються частіше, виразність їх чіткіша.

У важких випадках спостерігаються чіткі церебральні розлади, обумовлені значними дистрофічними змінами в печінці, ендогенною інтоксикацією і підвищенням активності процесів ПОЛ, а також накопиченням їх проміжних продуктів.

У період реконвалесценції спостерігається зворотний розвиток симптоматики хвороби, нормалізація біохімічних показників.

Попередній діагноз гострого вірусного гепатиту встановлюється на підставі епідеміологічного анамнезу, даних розвитку хвороби, клінічної картини з урахуванням особливостей шляхів передачі, тривалості інкубаційного періоду, наявності переджовтяничного періоду, типових суб'єктивних і об'єктивних ознак з урахуванням віку хворого.

Підтверджується діагноз рутинними і спеціальними лабораторними тестами.

У загальному аналізі крові у хворих на вірусні гепатити спостерігається лімфоцитоз з помірно виразною при важкому перебігу хвороби анемією і лейкопенією. ШОЕ дещо знижена. У сечі виявляють уробілін і жовчні пігменти, в калі – в період розпалу – особливо при середньотяжких і важких формах хвороби, не виявляється стеркобілін.

У сироватці крові впродовж всього жовтяничного періоду виявляється підвищений вміст загального білірубіну, переважно за рахунок його прямої фракції. Співвідношення між прямою та непрямою його фракціями складає 3:1. У всіх хворих вже в переджовтяничному періоді хвороби, впродовж всього жовтяничного періоду і в період ранньої реконвалесценції спостерігається підвищена активність АлАТ, АсАТ, що свідчать про наявність цитолітичних процесів в печінці. У хворих на гострий гепатит спостерігається підвищення показника тимолової проби, зниження концентрації загального білку, що свідчить про понижену білково-синтетичну функцію печінки. При вірусних гепатитах мають місце порушення показників згортаючої і протизгортаючої системи крові, залежні від періоду і тяжкості хвороби. За допомогою цих показників (електрокоагулограми, тромбоцитограми, біохімічні тести) можна судити про тяжкість хвороби, фази і ступінь ДВЗ-синдрому.

У діагностиці і диференціальній діагностиці вірусних гепатитів широко використовують інструментальні методи дослідження - УЗД, холангіографію, комп'ютерну томографію.

З метою специфічної діагностики використовують реакції ІФА, радіоімунний метод і різні їх комбінації. За допомогою цих методів в крові хворих виявляються специфічні антигени і антитіла до антигенів всіх нині відомих вірусів гепатиту. Виявлення антитіл в класі IgM свідчить про гостре захворювання. Виявлені антитіла в класі IgG свідчать про затяжний або хронічний перебіг вірусного гепатиту або про інфекційний процес, що відбувся раніше, або про перенесену хворобу у минулому, про щеплення.

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції в крові хворих можна виявити DNA або RNA вірусів гепатитів, що підтверджує діагноз.

Диференціальний діагноз гострих вірусних гепатитів слід проводити з такими захворюваннями як лептоспіроз, ієрсиніози, мононуклеоз, малярія, механічні і гемолітичні жовтяниці, токсичні гепатози. При цьому слід враховувати особливості клінічної картини цих захворювань, можливості сучасної специфічної та інструментальної діагностики.

При постановці клінічного діагнозу слід відзначати тип вірусу, що викликав

захворювання, тяжкість і перебіг вірусного гепатиту.

Для лептоспірозу характерний гострий початок хвороби, часто з ознобом, продовження лихоманки протягом періоду розпалу хвороби і жовтяниці, болі в м'язах, особливо литкових, геморагічний синдром. У крові виявляють лейкоцитоз з нейтрофіліозом і зсувом формули вліво, спостерігається прискорена ШОЕ. Активність АлАТ, АсАТ помірно підвищена, співвідношення прямого і непрямого білірубину 1:1. У сироватці крові збільшується концентрація сечовини і залишкового азоту. У калі постійно виявляється білірубін, реакція на приховану кров часто позитивна, кал не знебарвлюється. У сечі виявляють еритроцити, лейкоцити у великій кількості, зернисті, воскоподібні циліндри. Діурез понижений, аж до анурії. Можлива азотемічна кома. Остаточне розпізнавання захворювання підтверджується виявленням в осаді сечі або сироватці крові лептоспір і наростання антитіл в сироватці крові хворих в реакції аглютинації-лізису із специфічним лептоспірозним антигеном.

При генералізованих формах ієрсиніозів також може спостерігатися жовтяниця, проте, вона супроводжується лихоманкою, метастатичними вогнищами в інших органах, тканинах, лейкоцитозом з нейтрофіліозом, прискореною ШОЕ. Можливі загострення і рецидиви хвороби. Діагноз підтверджується серологічними методами із специфічним ієрсиніозним антигеном.

Для мононуклеозу характерна лімфаденопатія, лихоманка на висоті жовтяниці, важкий стан. У крові виявляються в підвищеній кількості широкоплазменні лімфоцити (віроцити).

При малярії спостерігається чітке чергування нападів апірексії з ознобами, що змінювалися відчуттям жару і пітливістю, часто виявляється болісна, збільшена в розмірах селезінка. У крові має місце гемолітична анемія, в товстій краплі крові і мазку виявляються різні форми малярійного плазмодію. У сироватці крові преважає непряма фракція білірубину.

При механічних жовтяницях методом ультразвукового дослідження можна виявити камені в жовчному міхурі і жовчних протоках, розширення жовчних протоків, збільшення в розмірах головки підшлункової залози і інші компоненти, що викликають механічну жовтяницю. У більшості хворих може мати місце помірне збільшення активності АлАТ, АсАТ, лейкоцитоз, прискорена ШОЕ.

Для гемолітичної жовтяниці характерна анемія, прискорена ШОЕ, підвищення загального білірубину за рахунок його непрямої фракції. У калі завжди присутній стеркобілін.

Диференціальний діагноз гострих вірусних гепатитів з гепатозами складний і вимагає від лікаря вдумливої і копіткої роботи. При цьому істотне значення має повноцінно зібраний анамнез.

Наслідки хвороби.

Гострі вірусні гепатити найчастіше закінчуються повним одужанням. У частини хворих після перенесеного гострого гепатиту можуть розвиватися холецистити, холангіти, панкреатит, дискінезії жовчовивідних шляхів. У 5-10% хворих може спостерігатися затяжний перебіг з періодичними загостреннями, обумовлений тривалим персистуванням вірусу. У таких випадках можливий розвиток хронічного гепатиту, що характерний для гепатиту В і С і в результаті може привести до цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми.

Найбільш грізний результат вірусного гепатиту – це гострий або підгострий масивний некроз печінки, при якому розвивається клінічна картина гострої або підгострої печінкової енцефалопатії. Для гострих вірусних гепатитів характерна гостра печінкова енцефалопатія.

Механізм розвитку гострого або підгострого некрозу печінки складний і мало вивчений. В результаті інтенсивного розмноження вірусу в гепатоцитах відбувається надмірне накопичення активних форм кисню, що у свою чергу приводить до виснаження функціональної ємкості антиоксидантної системи. Це приводить до наростання процесів ПОЛ, руйнуванню структури клітинних мембран гепатоциту і його внутріклітинних структур, накопиченню токсичних перекисів, аміаку в тканинах і крові, інактивації багатьох ферментних систем клітини. У клітинних мембранах з'являються додаткові канали,

руйнуються природні канали, знижується рецепторна чутливість клітини, що приводить до необоротних порушень ферментативних реакцій, роз'єднування процесів фосфорилювання, виходу лізосомальних протеаз, що провокує повне руйнування гепатоцитів.

При такому руйнуванні гепатоцитів пригнічуються всі функції печінки. В першу чергу порушується пігментний обмін. У крові хворих спостерігається інтенсивне наростання білірубіну до високих цифр. У периферичній крові у декілька разів підвищується концентрація продуктів ПОЛ, про що свідчить висока інтенсивність утворення жирнокислотних радикалів в мембранних структурах. Виснажується активність всіх компонентів АОС. Порушується синтетична функція печінки. У крові з'являються неповноцінні білки, продукти деградації фібрину, знижується рівень загального білку крові, його фракцій. Порушується синтез компонентів системи згортання крові, що приводить до розвитку "коагулопатії споживання" (третя фаза ДВЗ-синдрому) і кровотеч, іноді масивних, таких, що приводять до смерті хворих. Порушується цикл синтезу сечовини і утилізації аміаку, що приводить до накопичення цих продуктів в крові і глибоких патологічних змін в центральній нервовій системі.

В результаті пригнічення функцій шлунково-кишкового тракту і розвитку дисбіозу в кишечнику активуються процеси бродіння, накопичуються і всмоктуються в кров такі високотоксичні продукти як індол, скатол, аміак та інші. Проходячи з током крові через печінку вони не інактивуються і заносяться в центральну нервову систему, викликаючи ознаки енцефалопатії. Активні форми кисню, циркулюючи у високих концентраціях в крові, міжклітинній рідині і тканинах речовини мозку сприяють руйнуванню мієліну і інших клітинних структур, підвищують скріплення клітинами нервової тканини циркулюючих в крові отрут, підсилюючи прояви енцефалопатії.

Порушується водно-електролітний, вуглеводний, білковий, жировий обміни, обмін вітамінів. Виникає повна «розбалансування» метаболізму, наростає метаболічний ацидоз, що в 2/3 випадків є безпосередньою причиною летального результату. 1/3 хворих гине від масивних кровотеч.

Клініка і методи прогнозування гострої печінкової енцефалопатії (ГПЕ). Терміном "гостра печінкова енцефалопатія" позначають непритомний стан хворого з порушенням рефлекторної діяльності, судомами, розладом життєво важливих функцій в результаті глибокого гальмування кори головного мозку з розповсюдженням на підкірку і нижні відділи центральної нервової системи. Це різке гальмування нервово-психічної діяльності, що характеризується порушенням рухів, чутливості, рефлексів і відсутністю реакцій на різні подразники.

Печінкова кома – це ендегенна кома, обумовлена ендегенною інтоксикацією в результаті втрати функції і розпаду печінки.

В даний час існує багато різних класифікацій ГПЕ, що характеризують ту або іншу стадію ускладнення. Е.М. Тарєєв, А.Ф. Блюгер запропонували розрізняти три стадії ГПЕ - прекому 1, прекому 2 і 3 – власне кому.

Для прекоми 1 характерні непостійне порушення свідомості, нестійкість настрою, депресія, знижена здібність до орієнтації, нерізкий тремор, інверсія сну. Хворі дратівливі, іноді – ейфоричні. Їх турбують напади туги, приреченості, передчуття смерті. Можуть спостерігатися непритомність, короткочасна втрата свідомості, запаморочення, нудота, блювота. Жовтяниця наростає. Брадикардія змінюється тахікардією. Сухожильні рефлексy підвищені. Такий стан триває від декількох годин до 1-2 діб з переходом в другу стадію.

У 2-й стадії прекоми все більше порушується свідомість, характерні провали в пам'яті, що чергуються з нападами психомоторного і сенсорного збудження аж до делірію. При пробудженні відсутня орієнтація в часі, просторі і дії. Сухожильні рефлексy високі. Спостерігається глухість серцевих тонів, тахікардія, гіпотонія. Періодично порушується ритм дихання. Починають скорочуватися розміри печінки. У 1/3 хворих спостерігаються кровотечі з носа, шлунково-кишкові, маткові і інші кровотечі. Зменшується діурез. Живіт роздутий, перистальтика кишечника знижена. Такий стан триває 12 годин – 2 доби.

При 3-й стадії – власне кома – спостерігається повна втрата свідомості і зникнення рефлексів, спочатку сухожильних, потім рогівки і, в останню чергу, зіничних. Можуть

виникнути патологічні рефлекси Бабінського, клонус стоп, ригідність м'язів кінцівок, гіперкінези, судорожний синдром, а потім повна арефлексія. Спостерігається виражена тахікардія, гіпотонія, порушення ритму дихання. Живіт роздутий, перистальтика кишечника знижена, у частини хворих в черевній порожнині виявляється вільна рідина, печінка зменшена в розмірах. Має місце значне зниження діурезу аж до анурії. Невдовзі (6 годин - доба) хворі гинуть від масивних кровотеч або при явищах глибокого порушення метаболізму з явищами важкого метаболічного ацидозу.

Деякі клініцисти дотримуються іншої класифікації печінкової коми, яка передбачає наступні етапи її розвитку: прекома-1, прекома-2, кома-1, кома-2. Прекома-1 – це період передвісників. Прекома-2 – в клініці хвороби мають місце чіткі клінічні ознаки енцефалопатії. Кома-1 – період збудження з втратою свідомості. Кома-2 – глибока втрата свідомості, арефлексія, порушення ритму дихання, скорочення розмірів печінки, кровотечі, анурія.

Прогнозування ГПЕ можливо за декілька діб до появи передвісників цього грізного ускладнення. З метою прогнозування ГПЕ рекомендується тяжкохворим щодня досліджувати стан згортаючої і протизгортаючої систем крові за допомогою методу електрокоагулографії, що дозволяє протягом 20 хвилин отримати графічний запис всього процесу згортання крові і фібринолізу.

Нами розроблений новий метод оцінки показників різних фаз згортання по ступеню ретракції кров'яного згустку і часу максимальної ретракції. Запропонована проста формула обчислення індексу ретракції кров'яного згустку (ІРКЗ):

$$ІРКЗ = \frac{t}{h}, \text{ де}$$

t - тривалість максимальної ретракції кров'яного згустку, сек;

h - висота коливальних рухів самописця, мм.

Для важкого перебігу вірусного гепатиту характерне зниження ІРКЗ. Хворим, у яких він рівний 32 ум.од. коагулограму слід досліджувати щодня, а їх низький стан ІРКЗ розцінювати як загрозу коми. При ІРКЗ рівному 9 ум.од. у хворих з'являються передвісники коми. З її подальшим розвитком значення ІРКЗ знижується до 0. У разі поліпшення загального стану хворого ІРКЗ зростає.

Цей метод може бути використаний також для оцінки ефективності терапії, що проводиться.

Протромбіновий індекс, що використовується повсюдно, не є раннім прогностичним тестом. При його допомозі можна тільки документувати клінічно діагностовану кому, що вже розвивається. Результати ГПЕ найчастіше несприятливі. У разі одужання, але неправильного ведення хворих в період ранньої реконвалесценції у тих, що перехворіли розвивається ранній цироз печінки.

При ранньому прогнозуванні ГПЕ на доклінічних етапах і правильному веденні хворих настає одужання, або ГПЕ не виникає.

Лікування.

Всі хворі гострими вірусними гепатитами в період гострих клінічних проявів повинні дотримувати постільний режим.

На весь період гострих клінічних проявів і ранньої реконвалесценції хворим призначають стіл №5 за Певзнером. Забороняється споживати все смажене, жирне і гостре. Алкогольні напої суворо протипоказані. З м'ясних продуктів рекомендують біле відварне куряче м'ясо, телятину, кроляче відварне м'ясо. Хворим показана свіжа відварна риба. З перших блюд слід рекомендувати овочеві супи, гороховий, рисовий, гречаний супи. З других блюд показані пюре картопляне, рисова, гречана, вівсяна каші, заправлені вершковим маслом (20-30г). У дієтичне харчування слід включити варені ковбасні вироби. З молочних продуктів слід рекомендувати молоко, сир, кефір, негострі сири. Хворим показані салати з свіжих овочів без цибулі, приправлені рафінованою соняшниковою олією (оливковою, кукурудзяною, прованською), вінегрети. Слід широко рекомендувати компоти, киселі з свіжих і консервованих фруктів і ягід, столові мінеральні води, відвар шипшини, чай з

лимоном. Хворі можуть споживати свіжі яблука, груші, сливи, вишні, гранати, кавуни, огірки, помідори.

При гепатиті А і Е, для яких характерний гострий, циклічний перебіг, призначення протівірусних засобів не показано. Їх доцільно використовувати у випадках прогресивного (затяжного) перебігу гострого гепатиту В і D на тлі високої активності патологічного процесу з показниками реплікації збудників і у всіх випадках гострого гепатиту С, враховуючи високу вірогідність хронізації. Хворим призначають альфа-інтерферон, зокрема його рекомбінантні (інтрон А, роферон А, пегінтрон, пегасис) і нативні (веллферон, людський лейкоцитарний інтерферон) препарати. Одностаїнної думки відносно режиму інтерферонотерапії гострих вірусних гепатитів немає. Найчастіше препарати призначають по 3-5 млн. МО 3 рази на тиждень (або через день) протягом 3-6 місяців. При такому способі терапії відсоток хронізації зменшується приблизно в 5 разів при гепатиті В і в 3 рази при гепатиті С. Також для етіотропного лікування можуть застосовувати синтетичні нуклеозіди (фамцикловір, ламівудін, рибавірін, тріворін), інгібітори протеаз (інвіраза, кріксиван). Останніми роками ефективно використовуються індуктори ендogenousного інтерферону – неовір, циклоферон, аміксин, кагоцел і ін. Аміксин хворим призначають по 0,125г 2 дні підряд на тиждень, протягом 5 тижнів. Крім того, можуть бути рекомендовані лейкоінтерферон, інтерлейкін-1, інтерлейкін-2 (ронколейкін), препарати тимусу (тималін, тімоген, Т-активін), тімопоетини (глутоксим).

Вищезгадані препарати показані також при важкому перебігу гострого гепатиту В із загрозою розвитку гострої печінкової недостатності.

За наявності інтоксикації хворим призначають дезінтоксикаційну внутрішньовенну терапію протягом 3-5 днів. З цією метою у вену вводять краплинно 5%-ний розчин глюкози 200,0-400,0; реосорбілакт 200,0-400,0; 5%-ний розчин аскорбінової кислоти 10,0-15,0; ацесоль і хлосоль 200,0-400,0.

На всьому протязі жовтяничного періоду всередину призначають ентеросорбенти. Починаючи з першого дня захворювання і до повної нормалізації активності амінотрансфераз хворі повинні отримувати всередину природні антиоксиданти, такі як настій астрагала шерстистоквіткового та інші.

При загрозі ГПЕ хворим слід призначати краплинне внутрішньовенне введення сольових і колоїдних розчинів в загальному об'ємі 1200-2400 мл в добу. Введення розчинів здійснюють 2 рази на добу (вранці і увечері) в підключичну вену через катетер. Призначають реосорбілакт 400,0; ацесоль - 400,0; 4%-ний розчин глутаргину - 50 мл, 5%-ний розчину аскорбінової кислоти - 20,0; 5%-ний розчин глюкози - 400,0; донорський альбумін - 400,0-500,0; кокарбоксілазу, АТФ, трасилол або гордокс 100000-200000 ОД, або контрікал, амінокапронову кислоту, гептрал (800 міліграм на добу).

При появі кровотеч призначається гемостатична, адекватно втратам, терапія. З цією метою можна використовувати амінокапронову кислоту, вікасол, плазму крові, цілісну кров, еритроцитарну суспензію, фібріноген.

Хворим показані очисні клізми.

При психомоторному збудженні хворих фіксують до ліжка, вводять седуксен або оксибутират натрію.

При зниженому діурезі слід внутрішньовенно вводити манітол, маніт, еуфілін.

При організації і проведенні комплексу терапевтичних заходів слід пам'ятати, що ефективність лікування багато в чому залежить від якості догляду за хворим, тому в палаті інтенсивної терапії повинен працювати спеціально підготовлений персонал, що володіє методами інтенсивної терапії і реанімації, а також методами догляду і обслуговування хворих з печінковою комою.

Слід також пам'ятати, що розпізнана на доклінічних етапах ГПЕ і правильно проведене лікування врятує життя хворому.

Диспансерне спостереження за реконвалесцентами здійснюється лікарем КІЗ при

районних поліклініках при вірусному гепатиті А і Е протягом 3 місяців, при гепатиті В і С - протягом 6 місяців.

В разі, коли відновлення гепатоцитів затягується (показники активності амінотрансфераз підвищені) - спостереження продовжується до повного одужання.

Профілактика.

При гепатитах А і Е основними напрямками профілактики є:

- гігієнічні заходи щодо переривання фекально-орального механізму передачі збудника;

- забезпечення доброякісною водою, безпечними в епідемічному відношенні продуктами харчування;

- створення умов, що гарантують дотримання санітарних норм і правил, що пред'являються до заготовлювання ївк, транспортування, зберігання, технології приготування і реалізації продуктів харчування;

- дотримання правил особистої гігієни, гігієнічне виховання людей.

При гепатитах В, С і D заходи щодо профілактики повинні бути орієнтовані на активне виявлення джерел інфекції і розрив природних і штучних шляхів зараження, а також проведення вакцинопрофілактики (для гепатиту В) в групах ризику.

Вакцинопрофілактика.

Вакцинопрофілактика гепатиту А проводиться в багатьох країнах світу, в деяких з них вона включена в календар щеплень. Для імунізації використовується ряд вакцин, зокрема "HAVrix" (Бельгія), "Вакта" (США), "Avaxim" (Франція), Геп-А-ін-Вак (Росія). Вони рекомендуються особам, що виїжджають в регіони, неблагополучні по гепатиту А (туристи, мандрівники, військовослужбовці і ін.), дітям, що проживають на території з високим рівнем захворюваності гепатитом.

Для профілактики гепатиту В використовують рекомбінантні вакцини, найбільш відомими з яких є Recombivax HB, ENGERIX-B, HB-VAX II. Відповідно до Наказу з 48 МОЗ України від 03.02.2006 "Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів" вакцинації підлягають медичні працівники, студенти вищих і середніх учбових закладів, що мають професійно контакт з кров'ю, її препаратами і здійснюють парентеральні маніпуляції; особи, що контактували з хворими гепатитом В; реципієнти донорської крові і її препаратів; діти в дитячих будинках і будинках дитини; члени сімей, в яких є хворі гепатитом В і носії вірусу гепатиту В; пацієнти з хронічними захворюваннями печінки; пацієнти, що підлягають плановому оперативному втручанню. Також вакцинація рекомендована групам ризику по гепатиту В. Дорослих вакцинують триразово: друге введення вакцини через 1 місяць після першого, третє – через 2 місяці після першого.

Вакцинація проти гепатиту В ефективна також і відносно обмеження розповсюдження гепатиту D.

Література

Основна література

15. Інфекційні хвороби: підручник / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін.; за ред. О.А. Голубовської. — 2-е вид. — К.: ВСВ «Медицина», 2020. — 688 с. + 12 кольор. вкл.
16. Інфекційні хвороби: підручник : у 2 т. / за ред. В.П. Малого, М.А. Андрейчина. - Львів: «Магнолія 2006», 2018. — Е. 1. — 652 с.
17. Інфекційні хвороби: підручник : / В.М. Козько, Г.О. Соломенник, К.В. Юрко та ін.; за ред. В.М. Козька. — К.: ВСВ «Медицина», 2019. — 312 с.
18. Атлас дитячих інфекційних хвороб. Червона Книга = Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases / Керол Дж. Бейкер; переклад 3-го англ. видання. К.: ВСВ «Медицина», 2019. — 744 с.
19. Атлас інфекційних хвороб / М. А. Андрейчин [та ін.]; за ред. М. А. Андрейчина. - 2-е вид., випр. і допов. - Тернопіль: Підруч. і посіб., 2017. - 287 с. Методи клінічного

- обстеження і семіотика інфекційних захворювань: навчальний посібник (за ред. В.І. Трихліба). – К.: ФОП Чалчинська Н.В., 2017. – 612 с.
20. Тропічні хвороби: навч. посіб. / В.М. Козько, Г.О. Соломенник, К.В. Юрко. – К.: ВСВ «Медицина», 2019. – 384 с.
21. Harrison's Principles of internal medicine. 19th edition /edited by Anthony S. Fauci, Dennis L Kasper, Dan L. Longo [et all]. – New York. - 2017. – 2340 p.

Додаткова література

21. Атлас інфекційних хвороб / М. А. Андрейчин [та ін.]; за ред. М. А. Андрейчина. - 2-е вид., випр. і допов. - Тернопіль : Підруч. і посіб., 2017. - 287 с.
22. Методи клінічного обстеження і семіотика інфекційних захворювань: навчальний посібник (за ред. В.І. Трихліба). – К.: ФОП Чалчинська Н.В., 2017. – 612 с.
23. «Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19». Практична медицина, Краків, Польща. 2018 –1632 с.
24. Лептоспіроз: монографія / Н.А. Васильєва, М.А. Андрейчин. – Тернопіль, 2016. – 276 с.
25. Infectious diseases: Підручник для мед. ун-тів, інст., акад. Затверджено МОН і МОЗ / Голубовська О.А., Андрейчин М.А., Шкурба А.В.; за ред. О.А. Голубовської. К.: ВСВ «Медицина», 2018. – 664 с.
26. Harrison's Principles of internal medicine. 19th edition /edited by Anthony S. Fauci, Dennis L Kasper, Dan L. Longo [et all]. – New York. - 2017. – 2340 p.
27. Pediatric Infectious Diseases: textbook / S.O. Kramarov, O.B. Nadruga, L.V. Pyra et al. — 4th edition K.: ВСВ «Медицина», 2020. – 240 с.
28. General epidemiology: study guide (IV a. l.) / N.O. Vynograd. — 3rd edition, corrected K.: ВСВ «Медицина», 2017. – 128 с.
29. Tropical infections : manual / ed. by M.A. Andreychyn, V.D. Moskaliuk. – Lviv : «Magnolia 2006», 2019. – 220 p.
30. Рекомендації міжнародних організацій

Електронні ресурси

15. Pigott D.C. Viral Hemorrhagic Fevers [Електронний ресурс] / D.C. Pigott. — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/830594-overview>.
16. Hantaviruses [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://virology-online.com/viruses/Hantaviruses.htm>.
17. ICD-10 Version: 2010 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://apps.who.int/classification/apps/icd/icd10online>.
18. International travel and health [Електронний ресурс] / WHO, 2010. — Режим доступу: <http://www.who.int/ith/en/>.
19. Rickettsial Infection <http://emedicine.medscape.com/article/231374-overview>.
20. Gompf S.G. Arenaviruses [Електронний ресурс] /S.G. Gompf, K.M. Smith, U. Choc. — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/212356-overview>.
21. Typhus [Електронний ресурс] / J.F. Okulicz, M.S. Rasnake, E.A. Hansen, B.A. Cunha. — Режим доступу: <http://emedicine.medscape.com/article/231374-overview>