

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

За редакцією
О.А. ГОЛУБОВСЬКОЇ

ЧЕТВЕРТЕ ВИДАННЯ

МЕДИЦИНА
WWW.MEDPUBLISH.COM.UA



# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

ПІДРУЧНИК

За редакцією
**О.А. ГОЛУБОВСЬКОЇ**

ЧЕТВЕРТЕ ВИДАННЯ
ПЕРЕРОБЛЕНЕ ТА ДОПОВНЕНЕ

ЗАТВЕРДЖЕНО
Міністерством освіти і науки
України як підручник для студентів
медичних закладів вищої освіти

ЗАТВЕРДЖЕНО
Міністерством охорони здоров'я
України як підручник для студентів
медичних закладів вищої освіти

Київ
ВСВ "Медицина"
2022

УДК 616.9(075.8)
ББК 54.5;57.33
І-74

*Затверджено Міністерством освіти і науки України*
*як підручник для студентів медичних закладів вищої освіти*
*(лист № 1/11-8095 від 28.05.2012)*

*Затверджено Міністерством охорони здоров'я України*
*як підручник для студентів медичних закладів вищої освіти*
*(лист № 23-01-8/130 від 15.06.2012)*

Авторський колектив:

О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба, К.І. Бодня, Н.А. Васильєва, Б.А. Герасун, Б.М. Дикий, Г.М. Дубинська, І.А. Зайцев, О.М. Зінчук, Г.М. Коваль, В.М. Козько, В.С. Копча, Г.Б. Матейко, Л.В. Мороз, В.Д. Москалюк, О.Я. Пришляк, О.В. Рябоконь, Ю.Ю. Рябоконь, В.О. Тєрьошин, Т.В. Чабан, М.Д. Чемич, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.В. Юрко, О.В. Безродна, В.А. Боднар, В.В. Ільїна, О.Л. Івахів, О.М. Ізюмська, Н.І. Ільїна, Т.І. Коваль, О.Є. Кондрин, С.М. Куляс, Т.М. Котелевська, Н.Г. Малиш, О.О. Попович, Б.М. Пясецький, Л.О. Кондратюк, Х.О. Пронюк, М.М. Сукач

Рецензенти:

*С.О. Крамарьов*, проф., д-р мед. наук, зав. кафедри дитячих інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця;

*В.П. Малий*, проф., д-р мед. наук, зав. кафедри інфекційних хвороб ХМАПО;

*О.К. Дуда*, проф., д-р мед. наук, зав. кафедри інфекційних хвороб НУОЗ України імені П.Л. Шупика

Керівник видавничого проєкту — *О.В. Легостаєва*, головний редактор ВСВ "Медицина"

**Інфекційні** хвороби : підручник / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін. ; за ред. О.А. Голубовської. — 4-е вид., переробл. та доповн. — К. : ВСВ "Медицина", 2022. — 464 с.; кольор. вид.

І-74

ISBN 978-617-505-909-8

У підручнику викладено сучасні уявлення про найпоширеніші інфекційні й паразитарні хвороби. Особливу увагу приділено новим хворобам: коронавірусній (COVID-19) і віспі мавп, а також тим захворюванням, які трапляються на території України, хворобам, що загрожують світовій безпеці і підлягають регуляції Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року, інфекційним і паразитарним хворобам, які можуть бути завезені на територію нашої країни і є предметом медицини подорожей і тропічної медицини. Висвітлено загальні питання інфектології, принципи класифікації інфекційних хвороб, діагностики, лікування і профілактики, у тому числі імунопрофілактики.

Для підготовки підручника використано сучасні матеріали та рекомендації ВООЗ, зарубіжні публікації провідних фахівців. Класифікацію інфекційних і паразитарних хвороб викладено на основі Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. Методи діагностики, лікування і профілактики наведено в повній відповідності із чинними міжнародними рекомендаціями й консенсусами. Наданий матеріал повністю адаптований до змістових модулів затверджених типових програм з навчальної дисципліни «Інфекційні хвороби» для переддипломної підготовки фахівців другого (магістерського) рівня за спеціальностями 222 «Медицина», 228 «Педіатрія», 221 «Стоматологія», 225 «Медична психологія». Усі розділи підручника містять основні положення, питання й тести для самопідготовки відповідно до засад сучасного навчального напряму — кредитно-трансферної системи організації навчального процесу. Більшість анатомічних термінів викладені згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою, затвердженою IV з'їздом анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України.

Для студентів медичних (фармацевтичних) закладів вищої освіти, лікарів-інтернів і курсантів факультетів післядипломної освіти, а також сімейних лікарів, фахівців медицини невідкладних станів, лікарів-інфекціоністів.

**УДК 616.9(075.8)**
**ББК 54.5;57.33**

© О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба, К.І. Бодня, Н.А. Васильєва, Б.А. Герасун, Б.М. Дикий, Г.М. Дубинська, І.А. Зайцев, О.М. Зінчук, Г.М. Коваль, В.М. Козько, В.С. Копча, Г.Б. Матейко, Л.В. Мороз, В.Д. Москалюк, О.Я. Пришляк, О.В. Рябоконь, Ю.Ю. Рябоконь, В.О. Тєрьошин, Т.В. Чабан, М.Д. Чемич, Л.Р. Шостакович-Корецька, К.В. Юрко, О.В. Безродна, В.А. Боднар, В.В. Ільїна, О.Л. Івахів, О.М. Ізюмська, Н.І. Ільїна, Т.І. Коваль, О.Є. Кондрин, С.М. Куляс, Т.М. Котелевська, Н.Г. Малиш, О.О. Попович, Б.М. Пясецький, Л.О. Кондратюк, Х.О. Пронюк, М.М. Сукач, 2012, 2022
© ВСВ "Медицина", оформлення, 2022

ISBN 978-617-505-909-8

# Зміст


СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ СКОРОЧЕНЬ ..... 5

Розділ 1. ЗАГАЛЬНА ІНФЕКТОЛОГІЯ ..... 6
Введення в курс інфектології ..... 6
Класифікація інфекційних хвороб ..... 8
Загальні принципи діагностики інфекційних хвороб ..... 9
Загальні підходи до лікування інфекційних хвороб ... 12
Неспецифічна профілактика інфекційних хвороб ..... 14
Імунопрофілактика інфекційних хвороб ..... 15

Розділ 2. ХВОРОБИ З ПЕРЕВАЖАННЯМ ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНОГО МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ ....19
Черевний тиф і паратифи ..... 19
Холера ..... 29
Сальмонельоз ..... 36
Харчові бактеріальні отруєння ..... 43
Ешерихіоз ..... 47
Шигельоз ..... 50
Кампілобактеріоз ..... 57
Кишковий єрсиніоз ..... 60
Псевдотуберкульоз ..... 65
Clostridioides difficile-асоційована інфекція ..... 71
Ботулізм ..... 75
Ентеровірусні інфекції. Поліомієліт ..... 84
Поліомієліт ..... 86
Вірусні інфекції з переважним ураженням травного каналу ..... 91
Реовірусна інфекція ..... 91
Ротавірусна інфекція ..... 92
Норволк-вірусна інфекція ..... 94
Амебіаз ..... 96
Лямбліоз ..... 102
Гельмінтози ..... 106
Загальні відомості ..... 106
Нематодози ..... 107
Гельмінтози, спричинені стьожковими, або стрічковими, червами (цестодози) ..... 123
Хвороби, спричинені сисунами, або смоктальниками (трематодози) ..... 135

Розділ 3. ХВОРОБИ З ПЕРЕВАЖАННЯМ ПОВІТРЯНО-КРАПЛИННОГО МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ ..... 141
Коронавірусна інфекція ..... 141
Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) ..... 142
Тяжкий гострий респіраторний синдром ..... 147
Близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром ..... 149
Грип ..... 153
Гострі респіраторні вірусні інфекції ..... 164
Загальні відомості ..... 164
Аденовірусна інфекція ..... 164
Риновірусна інфекція ..... 166
Парагрип ..... 167
Респіраторно-синцитіальна інфекція ..... 169
Бокавірусна інфекція ..... 170
Метапневмовірусна інфекція ..... 170
Атипові пневмонії ..... 172
Респіраторний мікоплазмоз ..... 173
Легіонельоз ..... 174
Орнітоз ..... 177
"Дитячі" повітряно-краплинні інфекції у дорослих ..... 180
Кір ..... 180
Краснуха ..... 184
Епідемічний паротит ..... 188
Дифтерія ..... 192
Герпесвірусні інфекції ..... 200
Загальна характеристика ..... 200
Інфекції, зумовлені вірусами простого герпесу (хвороби, спричинені герпесвірусами людини 1-го і 2-го типів) ..... 200
Вітряна віспа й оперізувальний герпес (хвороби, спричинені герпесвірусом людини 3-го типу) ..... 204
Інфекція, спричинена вірусом Епштейна — Барр (герпесвірусом людини 4-го типу) ..... 208
Цитомегаловірусна інфекція (хвороба, спричинена герпесвірусом людини 5-го типу) ..... 211
Інші герпесвірусні інфекції людини, спричинені вірусами 6-, 7- і 8-го типів ..... 215
Менінгококова інфекція ..... 221
Віспа мавп ..... 228

Розділ 4. ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ ..... 233
Загальна характеристика ..... 233
Вірусні гепатити із фекально-оральним механізмом передачі ..... 236
Вірусний гепатит А ..... 236
Вірусний гепатит Е ..... 241
Вірусні гепатити з гемоконтактним механізмом передачі ..... 245
Вірусний гепатит В ..... 245
Вірусний гепатит С ..... 252
Вірусний гепатит D ..... 256
Захворювання, спричинювані іншими вірусами з можливою гепатотропною дією ..... 260

Розділ 5. ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ. ВІЛ-АСОЦІЙОВАНІ ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ ..... 262

**Розділ 6. TORCH-ІНФЕКЦІЇ ..... 278**
Токсоплазмоз ..... 278

**Розділ 7. ХВОРОБИ ІЗ ТРАНСМІСИВНИМ МЕХАНІЗМОМ ПЕРЕДАЧІ ..... 285**
Загальна характеристика ..... 285
Малярія ..... 285
Кліщовий енцефаліт ..... 298
Хвороба Лайма ..... 303
Волинська гарячка ..... 308
Гарячка паппатачі ..... 311
Крим-Конго геморагічна гарячка ..... 315
Лейшманіози ..... 318

**Розділ 8. РИКЕТСІОЗИ ..... 326**
Загальна характеристика ..... 326
Епідемічний висипний тиф і хвороба Брілла – Ціннсера ..... 327
Ендемічний висипний тиф ..... 335
Марсельська гарячка ..... 338
Везикульозний рикетсіоз ..... 341

**Розділ 9. ХВОРОБИ З ПЕРЕВАЖАННЯМ КОНТАКТНОГО МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ ..... 346**
Лептоспіроз ..... 346
Геморагічна гарячка з нирковим синдромом ..... 353
Правець ..... 358
Сказ ..... 365
Хвороба котячих подряпин ..... 371
Хвороба від укусу пацюків ..... 376
Содоку ..... 376
Стрептобацильоз ..... 377
Бешиха ..... 378
Бруцельоз ..... 385

**Розділ 10. ІНФЕКЦІЇ, ЩО ЇХ РЕГУЛЮЮТЬ МІЖНАРОДНІ МЕДИКО-САНІТАРНІ ПРАВИЛА ..... 391**
Чума ..... 391
Жовта гарячка ..... 397
Гарячка денге ..... 402
Гарячка Марбург ..... 407
Гарячка Ласса ..... 410
Гарячка Ебола ..... 414
Гарячка Західного Нілу ..... 418

**Розділ 11. ХВОРОБИ ІЗ МНОЖИННИМИ МЕХАНІЗМАМИ ПЕРЕДАЧІ ..... 423**
Туляремія ..... 423
Сибірка (антракс) ..... 428
Ку-гарячка ..... 434

**Розділ 12. ПОВІЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ. ПРІОНОВІ ХВОРОБИ ..... 439**

**Розділ 13. СИНДРОМ ТРИВАЛОЇ ГАРЯЧКИ НЕВІДОМОГО ПОХОДЖЕННЯ ..... 445**
Сепсис ..... 445

**Розділ 14. БІОЛОГІЧНА НЕБЕЗПЕКА І РІВНІ БІОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ ..... 450**

**Розділ 15. ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНІ ІНФЕКЦІЇ ..... 453**

**Розділ 16. МЕДИЦИНА ПОДОРОЖЕЙ І ТРОПІЧНА МЕДИЦИНА ..... 455**

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ ..... 457**

**ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК ..... 460**

# Список використаних скорочень

3,5 цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат
ASTMH – American Society of Tropical Medicine and Hygiene (Американське товариство тропічної медицини та гігієни)
CDC – Американські центри з контролю за інфекційними хворобами (Атланта, штат Джорджія, США)
CMV – цитомегаловірус
$CO_2$ – вуглекислий газ
EBV – вірус Епштейна – Барр, збудник інфекційного мононуклеозу
ELISA – ферментозв'язувальний імуносорбентний тест (варіант ІФА)
HAV – вірус гепатиту А
HBV – вірус гепатиту В
HCV – вірус гепатиту С
HDV – вірус гепатиту D
HEV – вірус гепатиту Е
HHV-8 – вірус герпесу 8-го типу
HLA – "human leukocyte antigen", система гістосумісності
HPIV – human parainfluenza virus (людський парагрипозний вірус)
HSV – вірус простого герпесу
IgA – імуноглобуліни А
IgE – імуноглобуліни Е
IgG – імуноглобуліни G
IgM – імуноглобуліни М
ISTM – International society of travel medicine (Міжнародне товариство медицини подорожей)
$O_2$ – кисень
$PaCO_2$ – парціальний тиск вуглекислого газу
$PaO_2$ – парціальний тиск кисню
VZV – вірус вітряної віспи/оперізувального герпесу
АлАТ – аланінамінотрансфераза
АМФ – аденозинмонофосфат
АРТ – антиретровірусна терапія при ВІЛ-інфекції
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
АТФ – аденозинтрифосфат
БКРС – близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром
ВАОЗ – Всесвітня асамблея охорони здоров'я
ВГG – вірусний гепатит G
ВГА – вірусний гепатит А
ВГВ – вірусний гепатит В
ВГD – вірусний гепатит D
ВГЕ – вірусний гепатит Е
ВГС – вірусний гепатит С
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГБО – гіпербарична оксигенація
ГГТП – γ-глютамілтранспептидаза
ГДН – гостра дихальна недостатність
ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр
ГКС – глюкокортикостероїди
ГНН – гостра ниркова недостатність
ГПЕ – гостра печінкова енцефалопатія
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром
ГРЗ – гостре респіраторне захворювання
ГРІ – гостра респіраторна інфекція
ГСН – гостра серцева недостатність
ГЦК – гепатоцелюлярна карцинома
ГШ – гіповолемічний шок
ДВЗ-синдром – синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
ДСГ – далекосхідна скарлатиноподібна гарячка
ДШ – дегідратаційний шок (різновид гіповолемічного шоку, відбувається при холері та холероподібних діареях)
ЕГДС – езофагогастродуоденоскопія
ЕЕГ – електроенцефалографія
ЕКГ – електрокардіографія
ЕхоКС – ультразвукове дослідження серця (ехокардіоскопія)
ІГА – індекс гістологічної активності
ІЛ – інтерлейкін
ІТШ – інфекційно-токсичний шок
ІФА – імуноферментний аналіз
ІХА – імунохроматографічний аналіз
ІХС – ішемічна хвороба серця
КІЗ – кабінет інфекційних захворювань (у поліклініках)
КОС – кислотно-основний стан
КТ – комп'ютерна томографія
КФК – креатинфосфокіназа
ЛДГ – лактатдегідрогеназа
ЛФ – лужна фосфатаза
МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду
ММСП – міжнародні медико-санітарні правила
МПА – м'ясо-пептонний агар
МПБ – м'ясо-пептонний бульон
МРТ – магнітно-резонансна томографія
НАГ – неаглютинуючі (як правило, відносно вібріонів)
ННГМ – набряк-набухання головного мозку
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ОРС – оральні регідраційні суміші
ОЦК – об'єм циркуляційної крові
ПБС – протиботулінічна сироватка
ПДС – протидифтерійна сироватка
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція (ампліфікація нуклеїнових кислот)
ППС – протиправцева сироватка
ПТІ – протромбіновий індекс
РА – реакція аглютинації
РАР – реакція аглютинації рикетсій
РГГА – реакція гальмування гемаглютинації
РГНГА – реакція гальмування непрямої гемаглютинації
РЕМА – реакція ензим-мічених антитіл
РЗК – реакція зв'язування комплементу
РІА – радіоімунний аналіз
РІАГА – реакції імунної адгезії-гемаглютинації
РІСА – реакція імунної сорбції антитіл
РІФ – реакція імунофлюоресценції
РКА – реакція коаглютинації
РЛА – реакція латекс-аглютинації
РМА – реакція мікроаглютинації
РМАЛ – реакція мікроаглютинації та лізису
РН – реакція нейтралізації
РНАГ – реакція нейтралізації антигену
РНАт – реакція нейтралізації антитіл
РНГА – реакція непрямої гемаглютинації
РНІФ – реакція непрямої імунофлюоресценції
РНК – рибонуклеїнова кислота
РНРБ (PRNT) – реакція нейтралізації редукції бляшок (при жовтій гарячці)
РРГ – реакція радіального гемолізу
СМФ – система мононуклеарних фагоцитів (ретикуло-ендотеліальна система)
СНІД – синдром набутого імунодефіциту
ССН – серцево-судинна недостатність
ССС – серцево-судинна система
ТАМ – транскрипційна ампліфікація
УЗД – ультразвукове дослідження
УФО – ультрафіолетове опромінення
ФНП-α – фактор некрозу пухлин-альфа
ХБО – харчове бактеріальне отруєння/харчові бактеріальні отруєння
ХВГ – хронічний вірусний гепатит
ХНН – хронічна ниркова недостатність
ЦВТ – центральний венозний тиск
цГМФ – циклічний гуанінмонофосфат
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ЦНС – центральна нервова система
ЧСС – частота серцевих скорочень
ШВЛ – штучна вентиляція легень
ШКК – шлунково-кишкова кровотеча
ШОЕ – швидкість зсідання еритроцитів

# ЗАГАЛЬНА ІНФЕКТОЛОГІЯ

## ВВЕДЕННЯ В КУРС ІНФЕКТОЛОГІЇ

Інфекційні захворювання супроводжують людство здавна. Сумарні втрати від інфекційних хвороб у сотні разів перевищують кількість жертв від усіх воєнних конфліктів світової історії. Широко відомі пандемії чуми — "Юстиніанова" (VI ст., близько 100 млн жертв), "Чорна смерть" (XIV ст., приблизно 50 млн загиблих), зловісна пандемія грипу "Іспанка" (1916—1920 рр., близько 50 млн померлих), страшні навали натуральної віспи та багато інших епідемій протягом історії людства. Гіппократ, Авіценна, Демокрит та інші давні філософи займалися вивченням захворювань, що мали епідемічне поширення. Уже в Стародавній Греції деякі філософи, наприклад Фукідід, висловлювали думку про живих збудників ("контагем") інфекційних хвороб, але ці вчені не мали можливості підтвердити свої припущення будь-якими достовірними фактами. Видатний лікар стародавнього світу Гіппократ (близько 460—377 рр. до н. е.) пояснював походження епідемій дією "міазми" — заразних випарів, які нібито можуть зумовлювати низку хвороб.

Нарешті, голландський натураліст Антоній ван Левенгук (1632—1723) наприкінці XVII ст. зробив дуже важливе відкриття, виявивши під мікроскопом (який був ним особисто виготовлений і давав збільшення в 160 разів) різні мікроорганізми в зубному нальоті, застояній воді і настої з рослин. Так почалося широкомасштабне вивчення інфекційних захворювань.

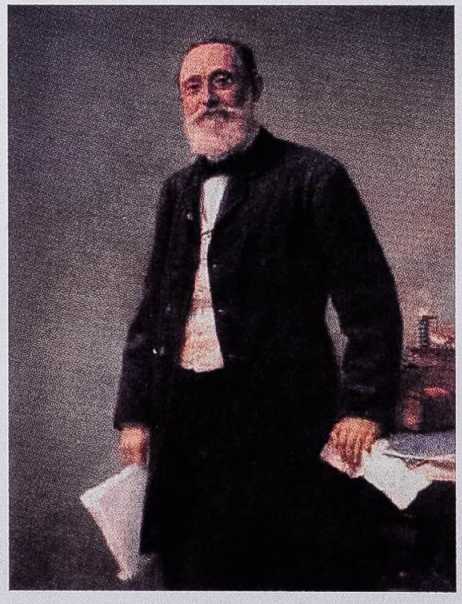
Незважаючи на те що вивчення збудників і закономірностей перебігу інфекційних захворювань налічує кілька століть, але й досі вважається, що нам відомо лише до 50 % мікроорганізмів, що живуть на Землі, а з них частково вивченими (на 70—80 %) є лише ті, що уражують людину. Окрім цього кожен рік стають відомими 1—2 нових збудники інфекційних захворювань, як драматично відбулося зокрема 2020 року, коли став відомим новий коронавірус SARS-CoV-2, що спричинив пандемію коронавірусної хвороби 2019.

Наразі доведено, що мікроорганізми є причиною виникнення таких хвороб, як артрити, атеросклероз, розсіяний склероз, деяких форм раку та інших станів, що раніше вважалися традиційно "неінфекційними". Так, у 2005 р. австралійським науковцям Баррі Маршаллу і Роберту Уоррену було вручено Нобелівську премію за відкриття ролі Helicobacter pilori у розвитку виразки шлунка, а в 2008 р. німецький дослідник Харальд цур Хаузен отримав цю престижну нагороду за відкриття ролі вірусу папіломи людини у розвитку раку шийки матки.

Інфекція — стан зараження макроорганізму збудниками (вірусами, бактеріями, найпростішими тощо). Запозиченому з класичної латини слову "*infectio*" *(фарбування, просочування, псування)* видатний німецький лікар Крістоф Вільгельм Гуфеланд у 1841 р. надав нове значення — зараження хворобою. У 1894 р. термін "інфекційні хвороби" запропонував засновник патологічної анатомії Рудольф Вірхов (мал. 1).

Інфекційний процес — комплекс взаємних пристосувальних реакцій у відповідь на вкорінення і розмноження патогенного мікроорганізму в макроорганізмі, спрямований на відновлення порушеного гомеостазу та біологічної рівноваги з навколишнім середовищем; включає взаємодію збудника, макроорганізму і навколишнього середовища.

Інфекційна хвороба — найвищий ступінь вираженості інфекційного процесу, коли в результаті переважання патологічних реакцій над компенсаторними виникає порушення гомеостазу. Інфекційна хвороба може перебігати в маніфестній або субклінічній формі, коли клінічні прояви хвороби відсутні,



**Мал. 1.** **Рудольф Вірхов.** Портрет роботи Г. Фогеля (1861)

але при обстеженні в організмі виявляють морфологічні зміни, біохімічні та імунологічні порушення, які з часом можуть призвести до тяжких негативних наслідків. За перебігом хвороби виділять типові й нетипові форми. Так, в осіб, щеплених проти висипного тифу, це захворювання перебігає атипово — в легкій формі, з укороченим гарячковим періодом. Інфекційні хвороби характеризуються:

- певною етіологією (патогенний мікроорганізм або його токсини);
- заразливістю, нерідко — схильністю до значного епідемічного поширення;
- циклічністю перебігу;
- формуванням імунітету.

У 1882 р. видатний німецький мікробіолог Роберт Кох (мал. 2) на основі сформованих до цього певних положень німецького патолога Фрідріха Якоба Генле вперше сформулював тріаду тверджень, які не потребують доказів (постулати Коха—Генле), завдяки якій можна було встановити роль того чи іншого мікроорганізму у виникненні захворювання. Специфічність збудника може бути доведена лише тоді, коли:

1. Мікроорганізм постійно наявний у хворих людей (або тварин), виділяється при всіх формах цього захворювання.
2. Мікроорганізм можна виділити від хворої людини (або тварини) і виростити в чистій культурі.
3. Чиста культура збудника в експерименті спричиняє захворювання, яке має подібну клінічну картину.

Надалі до тріади було додано четвертий постулат — мікроорганізм має бути повторно виділений від експериментально заражених тварин або людей. Зрозуміло, що при певних хворобах окремі постулати не спрацьовують, але в цілому вони є прийнятними для оцінювання ролі збудника у спричиненні інфекційної хвороби. Постулати Коха—Генле й до цього часу не втратили своєї значущості й залишаються основоположними постулатами мікробіології та інфектології, відповідність яким є необхідною умовою обґрунтування гіпотези інфекційної етіології будь-якого захворювання.

Властивості мікроорганізму, здатного спричинити інфекційний процес, визначаються його патогенністю і вірулентністю.



**Мал. 2. Роберт Кох за роботою.** Ф. Хенкокс (1897)

*Патогенність* (від грец. *pathos* — страждання, *genes* — народження) — це здатність мікроорганізму спричиняти інфекційний процес й інфекційне захворювання. Патогенність є видовою ознакою, яка виникла і затвердилась у процесі еволюції мікроорганізмів. Ступінь патогенності одного і того самого мікроорганізму при тривалому впливі на нього різних умов навколишнього середовища може змінюватися. Цей ступінь, або міру, патогенності прийнято називати вірулентністю.

*Вірулентність* (від лат. *virulentus* — отруйний) — міра, або ступінь, патогенності. На відміну від патогенності вона не є видовою ознакою, а властива конкретному штаму того чи іншого збудника. Вірулентність може змінюватися залежно від багатьох чинників, що справляють вплив на мікро- або макроорганізм.

Для того щоб спричинити інфекційний процес, мікроорганізми мають проникнути у сприятливий організм, де їх "зустрічає" низка чинників, що здійснюють супротив їх руйнівній дії. Для подолання цих чинників патогенні мікроорганізми мають фактори патогенності. До основних факторів патогенності належать:

- адгезивність (*adhaesio* — прилипання) — здатність мікроорганізму закріплюватися на поверхні клітин;
- колонізація;
- інвазивність — здатність проникати і поширюватися в макроорганізмі, реалізується через ферменти патогенності (гіалуронідаза, фібринолізин, нейрамінідаза тощо);
- агресивність — здатність мікроорганізмів жити, розмножуватися, поширюватися в організмі й протидіяти захисним факторам організму;
- токсиноутворення;
- стійкість до дії захисних факторів макроорганізму.

Деякі мікроорганізми виробляють отруйні речовини (токсини), що виділяються з клітини мікроорганізму в навколишнє середовище. Поняття "токсигенність" означає здатність мікроорганізму до виробления токсину тієї чи іншої сили. Циркуляцію токсинів у крові (наприклад, при дифтерії, правці, ботулізмі) називають токсемією; вона спричинює низку порушень в організмі.

Найважливішою особливістю інфекційних хвороб є те, що безпосередньою причиною їх виникнення є потрапляння у макроорганізм збудників. Це може відбуватися різними шляхами: через шкіру, мигдалики, слизові оболонки дихальних шляхів, травного каналу тощо. Місце первинного проникнення мікроорганізму називають *вхідними воротами*. Однак одного цього чинника зазвичай недостатньо для розвитку інфекційної хвороби. Організм людини або тварини має бути *сприйнятливим* до певної інфекції, він повинен відповідати на інфікування особливою патофізіологічною і морфологічною реакцією, яка визначає клінічну картину хвороби та всі інші її прояви.

При деяких інфекційних захворюваннях патогенний мікроорганізм може мати тільки одні вхідні ворота (наприклад, при шигельозі — травний канал), при деяких інших — кілька вхідних воріт (напри-

клад, при туляремії — шкіра, мигдалики, слизові оболонки верхніх дихальних шляхів і травного каналу, кон'юнктива).

Результатом інфекційної хвороби може бути повне одужання, летальний наслідок, формування носійства і, нарешті, розвиток хронічного перебігу захворювання.

Характерною ознакою інфекційних хвороб є *циклічність*, тобто наявність інкубаційного, продромального періоду, періоду розпалу (активних проявів хвороби) і реконвалесценції.

*Інкубаційний період* триває від моменту потрапляння патогенного мікроорганізму в організм до появи перших клінічних ознак захворювання. З урахуванням епідеміологічних даних і тривалості інкубаційного періоду вирішують низку питань щодо встановлення карантинів, діагностики внутрішньолікарняних інфекцій тощо. Тривалість інкубаційного періоду варіює в значних межах — від кількох годин (ботулізм, харчове отруєння) до кількох тижнів і навіть місяців (правець, сказ, ВІЛ-інфекція). Зазвичай найбільша кількість збудника виділяється у навколишнє середовище наприкінці інкубаційного періоду і на початку клінічних проявів захворювання (грип, ГРВІ, більшість кишкових інфекцій). Проте є й виключення: наприклад, хворий на черевний тиф найбільше заразний ще на 2—3-му тижні хвороби внаслідок особливостей патогенезу.

У *продромальний період* хвороби з'являються перші її ознаки; найчастіше вони неспецифічні: головний біль, нездужання, незначне підвищення температури тіла тощо. Однак при деяких інфекційних захворюваннях уже виникають характерні ознаки хвороби. Наприклад, у продромальний період кору на слизовій оболонці ротової порожнини можна виявити плями Копліка — патогномонічний симптом цієї хвороби.

*Період розпалу* триває від кількох днів (кишкові інфекції, ГРВІ) до кількох тижнів і навіть місяців (гострі вірусні гепатити), може мати хвилеподібний перебіг із чергуванням періодів погіршання і поліпшення стану. Знати період хвороби важливо як для встановлення діагнозу за клінічними ознаками, так і з метою виділення від хворого збудника для лабораторного дослідження. Наприклад, із крові хворого на черевний тиф можна виділити збудника протягом усього гарячкового періоду, але найчастіше це вдається в ранні терміни хвороби.

Переважній більшості інфекційних хвороб властиві гарячкові реакції організму. Гарячка є захисно-пристосувальною реакцією. Розрізняють кілька типів температурних кривих, які можна накреслити, відмітивши на папері ранкову і вечірню температуру тіла хворого.

1. Постійна гарячка (*febris continua*) — різниця між ранковою і вечірньою температурою тіла не перевищує 1 °С (черевний тиф, висипний тиф).
2. Ремітивна (послаблювальна) гарячка (*febris remittens*) — різниця між ранковою і вечірньою температурою тіла нерідко сягає 2—2,5 °С (наприклад, бруцельоз).
3. Інтермітивна (переміжна) гарячка (*febris intermittens*) характеризується такими само високими коливаннями, але вони розділені між собою 2—3-добовими проміжками нормальної температури тіла (наприклад, малярія).
4. Гектична гарячка (*febris hectica*) характеризується різкими коливаннями між ранковою і вечірньою температурою тіла — у межах 3—4 °С (сепсис).
5. Хвилеподібна (ундулювальна) гарячка (*febris undulans*) перебігає із хвилеподібним підвищенням і зниженням температури тіла протягом кількох днів або навіть тижнів (бруцельоз).
6. Поворотна гарячка (*febris recurrens*) — період підвищення температури тіла триває 4—7 днів, він раптово починається і так само раптово закінчується, а потім після кількох днів нормальної температури тіла гарячка знову повторюється (поворотні тифи).
7. Неправильний тип характеризується відсутністю будь-якої закономірності. Трапляється при застосуванні жарознижувальних засобів.

Зазвичай при інфекційних захворюваннях ті чи інші типи кривих можуть спостерігатися як у чистому вигляді, так і в комбінаціях. Так, у хворих на черевний тиф слідом за постійною гарячкою може настати період різких коливань між ранковою і вечірньою температурою тіла (амфібола).

Гарячковий період при інфекційних захворюваннях може закінчуватися по-різному. У разі критичного зниження (наприклад, при епідемічному поворотному тифі) температура тіла з високих цифр знижується до норми за 2—3 год. У хворих на туляремію температура тіла знижується до норми зазвичай дуже повільно, протягом 4—6 днів; таке зниження називають лізисом. Виділяють також прискорений лізис, при якому температура тіла знижується протягом 1—1,5 доби, наприклад при епідемічному висипному тифі.

Після перенесеного інфекційного захворювання формується імунітет.

## КЛАСИФІКАЦІЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Через велику кількість мікроорганізмів, що породжують захворювання, а також розмаїття механізмів і шляхів передачі інфекцій існують певні труднощі у розробленні класифікації інфекційних хвороб, яка б задовольнила інфекціоністів, епідеміологів і мікробіологів.

Наразі усі інфекційні хвороби поділяють на три класи: антропонози, зоонози і сапронози.

1. Антропонози (від грец. *anthropos* — людина, *nozos* — хвороба) — група інфекційних і паразитарних захворювань, збудники яких здатні паразитувати лише у природних умовах і сама людина є єдиним джерелом інфекції (кір, вітряна віспа тощо).
2. Зоонози (від грец. *zoo* — тварина, *nozos* — хвороба) — група інфекційних і паразитарних захворювань, збудники яких паразитують в організмі деяких тварин, які є природним

резервуаром, причому джерелом інфекції (або інвазії) для людини є також тварина (туляремія, ящур тощо).

3. Сапронози (від грец. *sapros* — гнилий, *nozos* — хвороба) — група інфекційних захворювань, для збудників яких основним природним резервуаром є абіотичні (неживі) об'єкти навколишнього середовища (легіонельоз, правець тощо).

У всіх цих класах виділяють інфекційні хвороби, спричинювані вірусами, бактеріями, грибами, найпростішими і гельмінтами. Дуже часто у світовій практиці наводять класифікацію інфекційних хвороб саме за етіологічними чинниками, що відображає відсутність консенсусу щодо класифікації інфекційних захворювань. Таке положення не може задовольнити клініцистів через те, що різні за проявами хвороби класифікують у групи лише за етіологічним чинником, що спричиняє плутанину. Існують і класифікації, які ґрунтуються на органному (інфекційні хвороби шкіри, очей, легень та ін.) або синдромальному (інфекційні захворювання, що перебігають із жовтяницею чи діарейним синдромом) принципі. Але достатня кількість збудників інфекційних хвороб може спричиняти комплексні, генералізовані ураження (наприклад, черевний тиф), тому їх важко віднести до тих чи інших "органних" класифікацій.

Тому в 1947 р. видатний радянський і український епідеміолог Лев Васильович Громашевський (мал. 3) запропонував класифікацію інфекційних хвороб, яка ґрунтується на клінічно-епідеміологічних засадах: *місці первинної локалізації в організмі й механізмі передачі інфекції від джерела до здорового організму*. Згідно з цією класифікацією виділяють:

- **кишкові інфекції** (фекально-оральний механізм передачі, місце первинної локалізації — травний канал);
- **інфекції дихальних шляхів (**повітряно-краплинний механізм передачі, місце первинної локалізації — респіраторний тракт);
- **кров'яні інфекції** (трансмісивний механізм передачі, місце первинної локалізації — система кровообігу й елементи крові);
- **інфекції зовнішніх покривів** (контактний механізм передачі, місце первинної локалізації — шкіра і підшкірна основа).



**Мал. 3.** **Академік Лев Громашевський**

Виділяють також хвороби *із множинними механізмами передачі* — чума, туляремія, сибірка та ін.; *з вертикальним механізмом* (від матері до дитини, у тому числі й трансплацентарно) — TORCH; *гемоконтактні інфекції* — вірусні гепатити та ін. Ця класифікація теж має певні недоліки, але дає змогу виділити групи різних за етіологією хвороб зі спільними патогенетичними ознаками.

# ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Діагностика інфекційних хвороб ґрунтується на клінічних діагностичних засадах і методах, що використовуються у внутрішній медицині та відомі з курсу пропедевтики, однак існують певні особливості. Так, при обстеженні хворого інфекційного профілю додатково до інших видів анамнезу збирають *епідеміологічний анамнез* — відомості про можливість передачі інфекції від джерела інфекції до хворого, можливі фактори (шляхи) передачі збудника, тривалість інкубаційного періоду. Наявність виявлених чинників епідеміологічного анамнезу дає можливість у випадках певних інфекційних хвороб (ботулізму, правця, сказу та ін.) установлювати діагноз (часто остаточний) щодо наявності такої інфекційної хвороби. Так, у пацієнта з підозрою на правець (виникнення його клінічних ознак) установлення наявності забрудненої рани (епідеміологічний чинник) цілком достатньо для переведення ймовірного діагнозу в градацію підтвердженого випадку.

Методи неспецифічної лабораторної та інструментальної діагностики в цілому є спільними з іншими галузями медицини. Проте наявність у розвитку інфекційної хвороби певного збудника дає можливість підтвердити діагноз шляхом виявлення його або його часток — антигенів, нуклеїнової кислоти, токсинів тощо, а також імунологічних реакцій у відповідь на його потрапляння в організм (вироблення антитіл, реакції гіперчутливості та ін.). У клініці інфекційних хвороб застосовують такі методи специфічної діагностики:

— *для виявлення самого збудника*:

- мікроскопічний (пряма й непряма світлова мікроскопія, електронна мікроскопія; бактеріоскопія, паразитоскопія, у тому числі ово- та гельмінтоскопія, вірусоскопія);
- бактеріологічний (посів крові, випорожнень, сечі, мокротиння та інших рідин організму на штучні поживні середовища, у культури клітин або тканин для виявлення бактерійних збудників);
- вірусологічний (зараження курячого ембріона, культури клітин або тканин);
- біологічний (уведення в організм лабораторних тварин різних рідин від хворого з метою спричинити в них розвиток інфекції, виділити збудника у великій кількості для ідентифікації та вивчення властивостей);

– *для виявлення антитіл, антигенів, геномів збудника або продуктів його життєдіяльності*:

- серологічний – виявлення антитіл у реакції аглютинації (РА), реакції зв'язування комплементу (РЗК), реакції непрямої гемаглютинації (РНГА), за допомогою радіоімунного (РІА) й імуноферментного аналізу (ІФА) тощо;
- виявлення антигенів, нуклеїнових кислот – реакція імунофлюоресценції (РІФ), ІФА, РІА, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), молекулярне клонування тощо;
- газова хроматографія;
- імунохроматографічні тести (експрес-діагностика);
- реакції гіперчутливості вповільненого типу (внутрішньошкірні проби при туляремії та ін.);
- реакція нейтралізації токсину при ботулізмі, яку проводять на лабораторних мишах.

Для виявлення збудника інфекційної хвороби використовують *мікроскопічний метод* – пряме або непряме виявлення патогенного мікроорганізму в тканинах ураженого макроорганізму. Пряме мікроскопічне дослідження рідин, ексудатів і тканин є одночасно найпростішим і одним із найінформативніших лабораторних методів, що їх застосовують у діагностиці інфекційних хвороб. У багатьох випадках це дослідження дає змогу провести точну, високоспецифічну ідентифікацію етіологічного агента. Прикладом є розпізнавання плазмодіїв у мазках крові, отриманих від хворих на малярію. При прямій мікроскопії використовують безліч методик. Якщо мікроорганізм має великі розміри або характерну морфологію, із досліджуваного матеріалу можна приготувати незабарвлені нативні препарати й дослідити в світлому, темному полі або за допомогою фазово-контрастної мікроскопії. Набагато частіше для прямої мікроскопії готують висушені мазки — це дає можливість застосувати різноманітні забарвлення, які полегшують виявлення та ідентифікацію мікроорганізму.

Нативні препарати часто використовуються для діагностики грибкових і паразитарних інфекцій. Прикладами є криптококовий менінгіт (діагноз установлюють при виявленні інкапсульованого мікроорганізму в препараті спинномозкової рідини, пофарбованому індійським чорнилом) і кокцидіоїдоз, ідентифікований за наявності в мокротинні хворого характерних сферул. Дослідження нативних препаратів випорожнень або дуоденального вмісту також є початковим етапом у встановленні діагнозу кишкових паразитарних інфекцій, таких як амебіаз і криптоспоридіоз, кишкових гельмінтозів (ово-, мікроскопія тіл або фрагментів самих гельмінтів). На підставі виявлення характерних рухів мікрофілярій і трипаносом у крові та інших рідинах організму можуть бути розпізнані філяріоз і трипаносомоз.

Фарбування за Грамом і після 100 років застосування залишається найкращим і єдиним широкодоступним методом швидкої діагностики бактерійних інфекцій. Його використовують при дослідженні фактично всіх видів клінічних матеріалів, причому найбільшу цінність цей метод має при дослідженні ексудатів, аспіратів і тканинних рідин, включаючи спинномозкову рідину і сечу. Бактерії мають вигляд або темно-синіх (грампозитивні), або рожевих (грамнегативні) тіл. Їх забарвлення і морфологічні особливості часто уможливлюють попередню ідентифікацію роду, а іноді й виду мікроорганізму. Деякі специфічні мікроорганізми можна виявити при фарбуванні за іншими методиками (із флюорохромами, за Романовським—Гімзою тощо).

Електронно-мікроскопічне дослідження використовують для ідентифікації тих вірусів, що не мають цитопатичного ефекту в культурі клітин. Воно особливо цінне для виявлення ротавірусів у випорожненнях немовлят і дітей раннього віку, які хворі на гастроентерити. Велика кількість і характерна морфологія цих вірусних частинок дають змогу провести їх специфічну ідентифікацію на підставі одних лише морфологічних ознак. Електронна мікроскопія також може бути використана для діагностики хвороб, спричинених вірусами Norwalk.

Незважаючи на складність виконання і необхідність певного періоду часу для отримання результату, виділення етіологічного агента за допомогою культивування на штучних поживних середовищах, у культурах тканини або в експериментах на тваринах є зазвичай найдостовірнішим методом специфічної діагностики. Однак діагностична цінність досліджуваного методом посіву матеріалу значною мірою залежить від того, чи не був він забруднений супутньою мікрофлорою під час узяття і чи був доставлений у лабораторію з дотриманням умов, що гарантують виживання вибагливих мікроорганізмів. Чутливість *бактеріологічного методу* залежить і від обсягу досліджуваного матеріалу. Так, для визрівання черевнотифозної сальмонели потрібно брати кров хворого і рідке середовище (10 % жовчний бульйон) у співвідношенні 1 : 10. Для виділення того чи іншого збудника можуть бути використані диференціально-діагностичні штучні поживні середовища (середовище з телуром для виділення коринебактерій, 1 % лужна пептонна вода для виявлення вібріонів холери та ін.). Іноді для виділення певних збудників потрібні особливі умови культивування. Так, для виділення єрсиній необхідне так зване холодове пророщення — витримування поживного середовища, зараженого цими збудниками, за температури термостата 4 °С протягом 2—3 діб. Це пригнічує ріст інших мікроорганізмів, але спричиняє бурхливий розвиток єрсиній з утворенням колоній. Іноді потрібне тривале очікування через повільний ріст збудників — так, бруцели на яєчному штучному середовищі виростають до помітних колоній лише через 1 міс. культивування.

Вибір матеріалу для діагностики вірусних хвороб залежить як від стадії хвороби, так і від її клінічних проявів. Якщо хворого обстежують на ранніх стадіях захворювання, то часто вдається виявити вірус, використовуючи відповідно *вірусологічний метод*. Характер матеріалу, що підлягає вірусологічному дослідженню, і метод його транспортування до лабораторії деякою мірою залежать від етіології захворювання. Так, при діагностиці більшості вірусних інфекцій дихальних шляхів досить інформативними є мазки з гортанної частини горла. У зв'язку з надзвичайною лабільністю респіраторних вірусів мазки поміщають у буферні транспортні середовища з високим умістом протеїнів й антибіотиками. Якщо матеріал підлягає

транспортуванню до іншої установи, його слід зберігати за температури –60 °С і перевозити в контейнері із сухим льодом. У хворих на вітряну віспу рідина, отримана з везикул, містить значну кількість вірусу і вірусного антигену. Дослідження крові для виділення вірусів рідко сприяють діагностиці вірусних хвороб, за винятком арбовірусних інфекцій. Біопсія мозку — найефективніший метод діагностики енцефаліту, спричиненого вірусом простого герпесу. Біопсійний матеріал потрібно помістити у стерильний посуд із кришкою, що закручується, і зберігати в замороженому стані. Матеріал або вводять усередину курячого зародка, або контамінують ним культури клітин чи тканин.

Іноді неможливо виділити збудника за допомогою поживних середовищ або клітинних чи тканинних культур. Тоді проводять зараження різних лабораторних тварин (*біологічний метод*). Так, для виділення збудника лепри (вкрай вибагливого збудника) заражають американських броненосців. Для виділення шигел проводять підкон'юнктивальне зараження ока кроля. При біологічному методі збудник може рости в різних органах залежно від способу зараження та подальшої його біохімічної, морфологічної та іншої ідентифікації. Такі методи використовуються тільки в наукових цілях.

Для діагностики інфекційних хвороб широко використовують виявлення антитіл, антигенів, геномів збудника, побічних продуктів його життєдіяльності. З метою виявлення специфічного для інфекційної хвороби результату контактування людини з мікроорганізмом, що призводить до імунної відповіді й вироблення антитіл, використовується *серологічний метод*. Але наявність у сироватці крові хворого антитіл, що реагують із певним антигеном, вказує лише на те, що цей хворий мав контакт із антигеном. У зв'язку з цим клінічна інтерпретація серологічних тестів, за рідкісним винятком, залежить від результатів серійних визначень. Якщо титр антитіл значно підвищується або знижується, відповідну реакцію можна розцінювати як результат свіжого контакту з антигеном. У будь-якого хворого з неясним діагнозом узяту на початку дослідження стерильну пробу сироватки слід зберігати в замороженому стані для того, щоб за необхідності мати можливість порівняти її із сироваткою, отриманою в більш пізній період (так звані парні сироватки). Контакт з антигеном може виникати в результаті попередньої вакцинації або імунізації, що нерідко ускладнює інтерпретацію титрів сироваткових антитіл. Так звана анамнестична реакція, неспецифічна стимуляція антитіл до інших збудників при тій чи іншій інфекції, відбувається лише в разі антигенної подібності збудників, що може спричиняти певні діагностичні помилки, тому й потрібно проводити дослідження в парних сироватках для виявлення наростання титру антитіл до антигену справжнього збудника. Анамнестична реакція буде характеризуватися або монотонним титром, або його зниженням. Результати серологічних тестів слід інтерпретувати з урахуванням додаткової інформації про хворого, включаючи такі чинники, як попередні імунізації і перенесені захворювання, можливість впливу хімічних, але етіологічно чужих антигенів, наявність мінливого титру при постановці серійних реакцій на противагу однократному результату. Проти збудника макроорганізм виробляє різні групи антитіл (аглютиніни, опсоніни, комплементзв'язувальні, гемаглютиніни тощо), які відповідно виявляються у РА, РЗК, РГА, РНГА та ін. На жаль, під час проведення цих реакцій можливі несправжньопозитивні результати.

Натепер широко використовують ІФА, який дає можливість розділити антитіла до антигенів збудника за класами IgM, IgG, IgA, що дає змогу диференціювати гострий процес (переважають IgM та IgA) від результатів вакцинації, хронічного перебігу або перенесеної інфекційної хвороби (переважають IgG). ІФА можна застосовувати і для візуального або спектрофотометричного виявлення антигенів мікроорганізмів. ELISA як варіант ІФА ґрунтується на тому, що специфічні моноклональні антитіла реагують із антивидовим кон'югантом, міченим ферментом. Після оброблення відповідним субстратом з'являється зміна забарвлення, яку можна побачити під звичайним світловим мікроскопом.

У діагностичному процесі застосовують низку технічних прийомів, спрямованих на виявлення антигенів мікроорганізмів, геномів, побічних продуктів збудників. При використанні РІФ мазки, які, припустімо, містять віруси, бактерії, гриби або паразити, фарбують за допомогою препаратів, що включають готові специфічні моноклональні антитіла, мічені флюоресцентними барвниками, і досліджують за допомогою люмінесцентного мікроскопа. Наприклад, РІФ мазків-відбитків з епітелію носової порожнини можна використовувати для експрес-діагностики грипу, ГРВІ.

Зустрічний імуноелектрофорез — широко застосовуваний метод виявлення антигенів. У цьому варіанті дифузії матеріал, досліджуваний на наявність антигену, поміщають у канавку (лунку), зроблену в агарі, а специфічну антисироватку — в іншу (прилеглу) канавку. Потім через агар пропускають електричний струм, у результаті чого відбувається швидке, протягом кількох хвилин, зближення антигену й антитіла і злиття їх з утворенням преципітату. Реакцію аглютинації використовують з тією самою метою, що й зустрічний імуноелектрофорез, але вона характеризується більшою чутливістю, хоча можуть мати місце несправжньопозитивні результати, зумовлені термолабільними компонентами сироватки і ревматоїдним фактором.

РІА — високочутливий метод; при застосуванні доступних комерційних тест-наборів результати можна отримати протягом кількох годин. Суть методу: тестовий антиген, мічений радіоізотопом, конкурує з антигеном, що міститься у сироватці хворого, за специфічні антитіла в тест-суміші. Вільні та зв'язані антитіла видаляють відмиванням. Потім за допомогою гамма-лічильника аналізують реактивність комплексу антиген—антитіло.

Використання молекулярно-генетичних методів (ПЛР) і методу ампліфікації нуклеїнових кислот, або молекулярного клонування, уможливило виділення, репродукцію і маркування мікроорганізмів із суворо визначеним унікальним розташуванням нуклеотидів у геномі, що представляють штам, вид, рід або групу. Перевага рекомбінантних методів ампліфікації нук-

леїнових кислот полягає в їхній унікальній специфічності, здатності виявляти єдиний патоген серед безлічі інших і, нарешті, ідентифікувати мікроорганізми, які або складно, або неможливо виявити іншими методами.

*Імунохроматографічні (ІХГ) експрес-тести* уможливлюють швидке визначення в пробі певних антигенів. На тест-смужках розчинні моноклональні антитіла до досліджуваного антигену кон'юговані з барвником, який можна легко ідентифікувати навіть у найменших концентраціях. Ці антитіла нанесені поблизу ділянки занурення тест-смужки у фізіологічну рідину (кров та ін.). За наявності в субстраті дослідження відповідного антигену з'являється видиме забарвлення. Зазначені тести можуть бути виконані особами, які мають мінімальну технічну кваліфікацію, усього за кілька хвилин. На цьому етапі розвитку медицини подібні дослідження мають певні недоліки, але їх широко використовують для скринінгового обстеження людей. Розроблені експрес-тести на основі імунохемілюмінесцентного аналізу для виявлення антитіл класів IgM та IgG. Для підтвердження результату експрес-тестів у певних випадках використовують ПЛР та ін. Натепер такі тести застосовуються для діагностики коронавірусної хвороби 2019, тропічної малярії, ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів тощо.

*Газово-хроматографічний метод* полягає в прямому дослідженні клінічних матеріалів за допомогою газорідинної хроматографії з метою виявити характерні побічні продукти метаболізму мікроорганізмів. Метод ефективний для диференціації аеробних і анаеробних мікроорганізмів у гною і крові.

Вплив антигенів певних типів різними шляхами і за обставин, не завжди повністю зрозумілих, призводить до розвитку негайної (анафілактичної, атопічної) або вповільненої гіперчутливості. У певних (далеко не у всіх) осіб активна інфекція деякими (але не всіма) бактеріями і вірусами призводить до розвитку *гіперчутливості вповільненого типу*. Клінічно цей алергійний стан виявляють за допомогою внутрішньошкірного введення патогенного мікроорганізму або одного з його компонентів. У чутливого індивідуума на місці введення протягом 24—48 год з'являються ущільнення й еритема. Якщо індивідуум високочутливий або введена доза антигену надлишкова, може розвинутися виражене місцеве запалення з некрозом, формуванням везикул, набряком, регіонарною лімфаденопатією, нездужанням і гарячкою. Антигени, виготовлені в концентраціях, не здатних спричиняти тяжкі реакції, зазвичай використовують для внутрішньошкірних проб у діагностиці туберкульозу, венеричної лімфогранульоми, м'якого шанкра, бруцельозу, туляремії, сапу, бластомікозу, гістоплазмозу, кокцидіоїдозу та ін. Імунна реакція на щеплення також є прикладом шкірної гіперчутливості вповільненого типу. Достовірність, специфічність та ефективність окремих тестів варіюють; ці питання обговорюються в розділах, присвячених певним інфекційним хворобам.

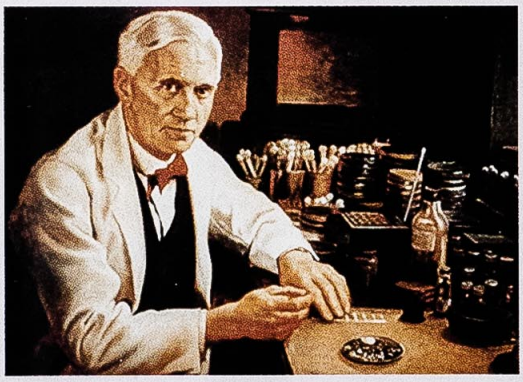
Іноді для виявлення токсинів як побічних продуктів мікроорганізму на лабораторних тваринах проводять *нейтралізацію токсинів* специфічними сироватками. Так, при ботулізмі білим мишам уводять сироватку крові, фільтрат блювотних мас, промивних вод шлунка хворого, в якого підозрюють це захворювання. Одночасно тваринам уводять специфічну антитоксичну сироватку. Якщо у досліджуваному матеріалі є відповідний сироватці токсин, відбувається знешкодження і миша залишається живою.

## ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Раціональне лікування інфекційного хворого полягає у впливі на всі складові інфекційного процесу і хвороби. Передусім необхідні заходи, спрямовані на ерадикацію збудника хвороби (бактерії, віруси тощо), а також на нейтралізацію продуктів їх життєдіяльності (особливо токсини), що продукують ці збудники.

При багатьох інфекційних хворобах застосовують ***етіотропну терапію.*** Нова ера в боротьбі з інфекційними хворобами почалась після того, як видатний англійський науковець сер Олександр Флемінг (мал. 4) відкрив у 1928 р. перший антибіотик — пеніцилін. За це епохальне відкриття він разом із Говардом Флорі та Ернстом Чейном (які розробили методи очищення пеніциліну) у 1945 р. отримав Нобелівську премію з медицини.

При *бактерійному інфекційному захворюванні* перевагу слід віддати препаратам з бактерицидним ефектом, і лише за відсутності при такій інфекції ефективного бактеріоцида або при загрозі його застосування (ризик ІТШ) можна призначати препарати з бактеріостатичною дією. Незважаючи на те що синергізм дії антибактерійних препаратів продемонстрований у лабораторних умовах на прикладі низки комбінацій, тільки при небагатьох клінічних станах доведено, що комбіноване лікування ефективніше, ніж монотерапія. Перш за все це стосується туберкульозу, сепсису і деяких інших хвороб. Також доведено, що не слід використовувати комбінації антибіотиків у тих ситуаціях, коли можливе взаємне посилення побічних ефектів препаратів; абсолютно



**Мал. 4.** **Олександр Флемінг.** Е.Л. Габейн (1944)

неприпустимим є одночасне поєднання бактерицидних і бактеріостатичних препаратів.

Унаслідок неадекватного лікування антибіотиками в попередні роки без чіткого обґрунтування (потужні антибіотики призначали при легких формах хвороби, застосовували їх короткочасно, призводячи до селекції резистентних мікроорганізмів і розвитку численних ускладнень ліків) виникли збудники із високою стійкістю до цих препаратів — метицилінрезистентні штами стафілококів (MRSA), полірезистентні туберкульозні палички та ін. Щорічно не менше 45 тис. пацієнтів у країнах тільки Європейського Союзу помирають від інфекцій, спричинених бактеріями із множинною лікарською стійкістю, а додаткові витрати на медичну допомогу в період втрати працездатності становлять щонайменше 1,5 млрд євро. Полірезистентності набули грамнегативна Acinetobacter та окремі штами Klebsiella і Pseudomonas, яких раніше зараховували до групи умовно-патогенних збудників. Ці бактерії спричиняють різноманітні хвороби, такі як нозокоміальна пневмонія, інфекції судин, сечових шляхів, зумовлені катетеризацією, інфекції черевної порожнини і навіть менінгіт в осіб, яким проводили процедури і маніпуляції в ділянці голови і спини (наприклад, епідуральну анестезію під час пологів). У 2010 р. і надалі у деяких країнах світу (Індія, Бангладеш, Велика Британія та ін.) виділені штами кишкової палички — носії гена під назвою NDM1 (New Delhi metallo-β-lactamase), стійкої до майже всіх відомих антибактерійних препаратів.

Багато чинників безпосередньо впливають на вибір антибактерійного препарату. Одним з основних є знання походження інфікуючого мікроорганізму в конкретній ситуації. Але у багатьох випадках на момент початку лікування збудник невідомий, тому часто лікарі змушені проводити емпіричну антибактерійну терапію. Необхідною умовою ефективного лікування є швидке визначення збудника інфекційного захворювання і його чутливості до антибактерійних препаратів. Потрібно використовувати максимально інформативні методики виділення патогена з різних середовищ організму.

Деякі мікроорганізми зберігають чутливість до окремих препаратів, що використовуються з моменту відкриття антибіотиків, при цьому лікувальна стійкість у них виникає надзвичайно рідко. Прикладом слугують стрептококи групи А, менінгокок, що зберігають чутливість до пеніцилінів і цефалоспоринів. У зв'язку з цим більшість лабораторій не видає результати чутливості цього типу стрептококів групи А до антибіотиків. Штами пневмокока зазвичай зберігають чутливість до пеніциліну. З моменту впровадження його в лікувальну практику ці мікроорганізми набули деякої стійкості, яка, проте, досить легко долається збільшенням уведеної дози пеніциліну. Проблема виникає при лікуванні пневмококових менінгітів, коли у спинномозковій рідині необхідно створити дуже високу концентрацію пеніциліну, що не завжди можливо. Через це пневмококи, виділені зі спинномозкової рідини, обов'язково потрібно досліджувати на чутливість до пеніциліну та інших антибіотиків.

Разом з тим, якщо збудник ще не виділено, слід скористатися деякими відомими емпіричними правилами. Так, доведено, що бешиху спричиняє β-гемолітичний стрептокок групи А, чутливість якого на сьогодні відома. Те саме стосується пневмонії, зумовленої пневмококами. При укусі тваринами слід очікувати, що ранова інфекція може бути спричинена пастерелами. При гнійному процесі в ділянці стопи у хворого на цукровий діабет можна припустити, що процес зумовлений гемолітичним стрептококом груп А, В і G, стафілококом або змішаної флорою, у тому числі анаеробною. Для ефективного застосування антибактерійного препарату слід ретельно вивчити його фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, особливості призначення, переваги того чи іншого шляху введення, оцінити небезпеку побічних дій і лікарських взаємодій.

*Стан макроорганізму* відіграє надзвичайно важливу роль при виборі препарату, помітно впливає і на вибір методу, і на тривалість лікування. Украй необхідно зібрати відомості про попередні побічні реакції хворого на антибактерійні засоби, так як при лікуванні препаратами того ж класу в пацієнта можуть розвинутися аналогічні реакції. Певні антибіотики не слід призначати особам деяких вікових груп, вагітним, новонародженим, дітям раннього віку. Не можна призначати нефро- і гепатотоксичні антибіотики без оцінювання функції цих органів. Варто зменшувати дозу препаратів особам похилого і старечого віку внаслідок можливого зниження метаболізму препаратів. Те саме стосується хворих із хронічною (ХНН) або гострою (ГНН) нирковою недостатністю.

При *вірусних інфекціях* можливості етіотропного лікування менші. Найефективнішими антивірусними препаратами вважаються аналоги нуклеозидів цикловірового ряду (ацикловір, ганцикловір, валцикловір тощо), хоча їхня ефективність висока лише при деяких інфекціях, зумовлених окремими вірусами родини герпесвірусів. Разом з тим вони не вирішили проблеми рецидивування і хронізації цих інфекцій. Сучасна антиретровірусна терапія (АРТ) трьома і більше препаратами при ВІЛ-інфекції має певну ефективність на ранніх стадіях цієї хвороби. Однак приєднання багатьох ВІЛ-асоційованих хвороб зменшує виживаність хворих. Інші групи противірусних засобів мають або меншу ефективність, або дуже обмежене застосування при окремих хворобах. Для низки вірусних захворювань ефективна етіотропна терапія взагалі не розроблена (сказ, лімфоцитний хоріоменінгіт та ін.).

Невизначеними є принципи лікування *протозойних інфекцій*. Так, ВООЗ наразі вважає найефективнішим методом лікування некоматозної тропічної малярії артемізинінкомбіновану терапію. Оскільки препарати, отримані з трави полину — артемізії, показали найбільшу ефективність у подібній ситуації, було вирішено застосовувати їх тільки у комбінації з іншими антималярійними засобами для запобігання резистентності плазмодіїв до артемізиніну. Проте деякі країни проігнорували це попередження, і в результаті до 2009 р. в Південно-Східній Азії з'явилися штами малярійних паразитів, стійкі до похідних артемізиніну. Взагалі, при протозойних інфекціях ефективність відповідних етіотропних засобів значною мірою залежить від виду збудника і стадії процесу.

Лікування більшості *гельмінтозів* також проводять за допомогою етіотропних препаратів (див. відповідні

Також усі профілактичні заходи проти інфекційних хвороб поділяють на санітарно-гігієнічні, дезінфекційні та дезінсекційні.

При кишкових *інфекціях* із фекально-оральним *механізмом* зараження основними факторами передачі збудника слугують продукти харчування, вода, мухи, рідше — брудні руки, предмети побуту. Застосовують комунально-санітарні заходи, харчовий, шкільний і промисловий санітарний нагляд, підвищення рівня санітарно-гігієнічної культури населення. Проводять дезінфекцію в осередках інфекційних захворювань, а також у громадських місцях — на вокзалах, у транспорті, гуртожитках, громадських туалетах — незалежно від наявності інфекційної хвороби.

При інфекції дихальних шляхів відбувається повітряна передача збудників, тому запобігальними заходами є санація повітряного середовища приміщень і застосування засобів, що захищають органи дихання. Дезінфекцію проводять лише при бактерійних респіраторних інфекціях (скарлатина, дифтерія). Поряд із підвищенням загальної неспецифічної резистентності організму до таких заходів належить специфічна профілактика, наведена у відповідному розділі.

При хворобах, які передаються через комах, велике значення має дезінсекція; при сапронозах — санація довкілля.

Залежно від стану здоров'я, наявності факторів ризику захворювання або вираженої патології можна розглянути два види профілактики. *Первинна профілактика* — система заходів запобігання виникненню і впливу факторів ризику розвитку захворювань (вакцинація, раціональний режим праці та відпочинку, повноцінне харчування, фізична активність, охорона навколишнього середовища і т. ін.). Низку заходів первинної профілактики слід здійснювати в масштабах держави.

*Вторинна профілактика* — комплекс заходів, спрямованих на усунення виражених факторів ризику, які за певних умов (стрес, ослаблення імунітету, надмірні навантаження на будь-які інші функціональні системи організму) можуть призвести до виникнення, загострення або рецидиву захворювання. Найефективнішим методом вторинної профілактики є диспансеризація як комплексний метод раннього виявлення захворювань, динамічного спостереження, спрямованого лікування, раціонального послідовного оздоровлення.

# ІМУНОПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

У системі протиепідемічних заходів створення несприйнятливості населення до інфекційних хвороб посідає одне з найважливіших місць. Імунопрофілактика є традиційним науково обґрунтованим засобом зниження захворюваності та ліквідації інфекційних хвороб. Стратегія ВООЗ щодо зниження смертності й захворюваності на інфекційні хвороби, насамперед серед дітей, передбачає обов'язкове впровадження ефективної специфічної імунізації населення. Виконання програм імунізації зумовило серйозні успіхи у боротьбі з інфекційними хворобами. У результаті проведення імунопрофілактики в світі було ліквідовано натуральну віспу. Впровадження англійським лікарем Едуардом Дженнером (мал. 5) щеплень проти натуральної віспи було визнано разом із відкриттям пеніциліну в подальшому найзначнішими відкриттями у світовій медицині. Було досягнуто значних успіхів у зменшенні захворюваності на сказ завдяки фундаментальним працям видатного французького науковця Луї Пастера (мал. 6), захворюваності на чуму — завдяки героїчним дослідженням видатного українського науковця Данила Заболотного (мал. 7) та ін. ВООЗ на сьогодні фінішує програму світової ерадикації поліомієліту. У країнах Європи, у тому числі й в Україні, ліквідовано правець новонароджених, місцеві випадки поліомієліту. Найближчим часом ВООЗ ставить завдання суттєво знизити показники захворюваності на кір, краснуху, дифтерію, епідемічний паротит, кашлюк, а також зменшити циркуляцію вірусу гепатиту В і ВІЛ. Нині у розвинених країнах світу проводять імунізацію проти менінгококової інфекції, вітряної віспи, цервікального раку папіломавірусної етіології. Проте похибки в проведенні вакцинації разом із зменшенням протиепіде-



**Мал. 5.** **Едуард Дженнер проводить першу вакцинацію проти віспи в 1796 р.** Г. Мелінг (1879)



**Мал. 6.** **Луї Пастер.** Портрет роботи А. Едельфельдта (1904)

розділи). Повільні інфекції, пріонові хвороби не мають на сьогодні ефективного етіотропного рішення і для них завжди характерний несприятливий прогноз.

При окремих інфекційних хворобах (дифтерія, газова гангрена) для ефективного етіотропного лікування окрім антибактерійних засобів обов'язково застосовують антитоксичні сироватки. А для лікування, наприклад, ботулізму, правця першочергове значення мають не антибактерійні препарати, а лише антитоксичні сироватки й лікувальні імуноглобуліни.

У разі виникнення інфекційного процесу патоген вносить у макроорганізм численні антигени, токсичні речовини, чинники агресії, що зумовлює одночасний розвиток безлічі патологічних реакцій і процесів. Це слід ураховувати при розробленні ***патогенетичного лікування*** хворого інфекційного профілю.

Також необхідно проводити патогенетичну терапію, спрямовану на усунення хвороботворних ланцюгових реакцій, які виникли в організмі, відновлення порушених функцій органів і систем. Таке лікування включає повноцінне харчування, забезпечення достатньою кількістю вітамінів, застосування при необхідності серцевих препаратів, лікарських засобів, що діють на нервову систему, тощо. Часто такий тип лікування відіграє провідну роль у відновленні здоров'я хворого, особливо, коли людина вже позбулася дії патогена. Так, після ефективної антибактерійної і дезінтоксикаційної терапії при бактерійному менінгіті надалі слід проводити активне відновне лікування: ноотропні засоби, препарати, що покращують мозковий кровообіг, гіпербарична оксигенація (ГБО) і т. ін. Подібне інтенсивно проводиться нині після перенесення гострої стадії коронавірусної хвороби 2019.

Уникнути додаткових впливів цих чинників на органи і системи допомагає адекватне дезінтоксикаційне лікування: активізація природних механізмів детоксикації, використання екстракорпоральних методів очищення організму та ін. Також варто брати до уваги і можливі патофізіологічні реакції, що виникають у результаті взаємодії чинників мікроорганізму з лікарськими препаратами. У зв'язку з цим рекомендується уникати поліпрагмазії при лікуванні хворих інфекційного профілю.

Щодо більшості гострих інфекційних хвороб існує необхідність тимчасової зміни режиму харчування й обмеження рухової активності залежно від характеру уражень, властивих тим чи іншим інфекціям.

Замісна терапія при інфекційних захворюваннях має суворо відповідати втратам рідини за кількістю і якістю. Наприклад, при холері відбувається втрата води й електролітів унаслідок профузної діареї і блювання. Формені елементи крові, білки плазми не втрачаються, тому поповнення об'єму циркулюючої плазми (ОЦК) слід здійснювати виключно збалансованими буферними сольовими розчинами.

Протизапальну терапію інфекційним хворим потрібно призначати за суворими показаннями тільки в тих випадках, коли її застосування є одним із вирішальних чинників для одужання. Так, лікування стероїдними і нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) має велике значення в разі виникнення дифтерійного міокардиту. Разом з тим огульне, безконтрольне застосування НПЗП при підвищеній температурі тіла може призвести до тяжких наслідків, оскільки гарячка при інфекційному захворюванні часто має захисний характер (вироблення інтерферону, посилення виділення токсичних речовин через шкіру і легені та ін.). Зниження температури тіла до норми або навіть нижче може сприяти розмноженню патогена, подовженню хвороби, формуванню хронічної форми, розвитку ускладнень.

Препарати для корекції реактивності при інфекційних хворобах також слід застосовувати за суворими показаннями. Багато з цих препаратів не показали своєї ефективності або не мають достатньої доказової бази. За можливості призначення їх у певних випадках потрібно ретельно вивчити побічні дії і міжпрепаратні взаємодії, оцінити доцільність такого призначення. Крім того, слід уникати призначення імуностимулювальних препаратів при надмірному напруженні захисних сил організму. Також немає потреби (необхідності) використовувати препарат супресорної дії при слабких захисних реакціях у випадках інфекційних хвороб.

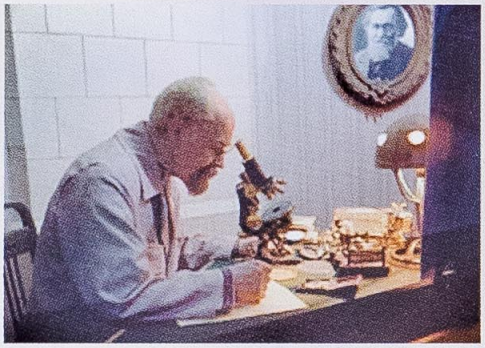
## НЕСПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

Виділяють суспільну та індивідуальну профілактику інфекційних хвороб. Індивідуальна профілактика передбачає дотримання правил особистої гігієни в побуті і на виробництві, суспільна — включає систему заходів з охорони здоров'я *колективів*. Усі заходи щодо профілактики інфекційних захворювань можна умовно розділити на дві великі групи — загальні та спеціальні.

До загальних належать *державні* заходи, спрямовані на підвищення матеріального добробуту, поліпшення медичного забезпечення, умов праці та відпочинку населення, а також санітарно-технічні, агролісотехнічні, гідротехнічні й меліоративні заходи, раціональне *планування* та забудова населених пунктів, що сприяє ліквідації інфекційних хвороб. Спеціальними є профілактичні заходи, що їх проводять фахівці лікувально-профілактичних і санітарно-епідеміологічних закладів. Система профілактичних заходів включає й міжнародні заходи щодо запобігання тим небезпечним інфекційним захворюванням, які регулюють Міжнародні медико-санітарні правила.

Зміст і масштаб профілактичних заходів можуть стосуватися безпосередньо осередку інфекції або цілого району, міста, області. При плануванні й проведенні профілактичних заходів їх поділяють на три групи:

1) заходи щодо джерела інфекції, спрямовані на його знешкодження (або усунення);
2) заходи щодо механізму передачі з метою розірвати шляхи передачі;
3) заходи щодо підвищення несприйнятливості населення.



**Мал. 7.** **Академік Данило Заболотний у своєму кабінеті за роботою**

мічних заходів, на жаль, призвели до серйозних епідемій кору, в тому числі, й в Україні.

Провідними виконувачами програм імунопрофілактики є лікарі первинної ланки медичної допомоги (сімейні лікарі, педіатри), які повинні мати добрі знання і професійне вміння щодо правильної організації й проведення профілактичних щеплень.

Імунопрофілактика ґрунтується на здатності імунної системи організму відповідати специфічною (імунологічною) реакцією на генетично чужорідні речовини (антигени) і внаслідок цього створювати захист від того чи іншого інфекційного захворювання.

Імунний захист забезпечує імунна система організму. Структурно і функціонально її умовно поділяють на клітинну (клітинний імунітет) і гуморальну (гуморальний імунітет) ланки. Специфічними формами реагування імунної системи є утворення антитіл, виникнення реакції гіперчутливості I—IV типів, формування імунологічної пам'яті Т- і В-лімфоцитів та імунологічної толерантності, активація фагоцитозу і компонентів системи комплементу, утворення інтерферонів.

Гуморальний імунітет — це несприйнятливість організму до тієї чи іншої інфекції, яка зумовлена наявністю специфічних антитіл, імуноглобулінів, що утворюються у відповідь на чужорідні антигени і здатні специфічно з ними взаємодіяти. У відповідь на більшість антигенів утворюються спочатку антитіла субкласу IgM, а потім — IgG. Антитіла виступають одним із основних специфічних факторів імунітету, функцією яких є знешкодження антигенів шляхом зв'язування їх у комплекс антиген—антитіло. Є свідчення, що вакцини здатні ще й впливати на клітинний імунітет, що допомагає захисту від хвороби, проти якої проводиться вакцинація. Розрізняють природний і штучний імунітет. Кожен із них, у свою чергу, поділяється на активний і пасивний.

*Імунітет природний видовий вроджений* — це видоспецифічна вроджена резистентність до збудника певного захворювання, яка виникає в процесі філогенезу на генетичному рівні. Він передається особам певного виду із покоління в покоління і забезпечує неможливість виникнення захворювання, наприклад резистентність людини до вірусу чуми собаки та ін.

*До вродженого пасивного імунітету* належить імунітет новонароджених, коли дитина отримує антитіла субкласу IgG від матері через плаценту в період внутрішньоутробного розвитку. Він зберігається впродовж 3—12 міс. залежно від специфічності антитіл і напруженості материнського імунітету. Набутий природний активний імунітет формується після перенесених інфекційних захворювань або безсимптомного інфікування їх збудниками (латентна імунізація).

*Набутий штучний активний імунітет* виникає в результаті імунізації вакцинами або анатоксинами, при цьому в організмі відбуваються специфічні імунні реакції на антигени, які входять до складу вакцин.

*Набутий штучний пасивний імунітет* формується внаслідок уведення в організм антитіл у вигляді імунних сироваток, імуноглобулінів, плазми, які майже відразу захищають від інфекції. Такий імунітет менш стійкий і не такий тривалий, як активний.

При первинній імунній відповіді на введення вакцини утворюється певна кількість "довговічних" Т- і В-лімфоцитів (клітин імунологічної пам'яті), які зберігають інформацію про антиген і в разі повторного його потрапляння до організму (ревакцинації) зумовлюють формування вторинної імунної відповіді. Остання характеризується вищим афінітетом антитіл (тобто міцністю зв'язку між антигеном й антитілом) і наявністю переважно антитіл класів IgG і IgA, які утворюються швидше й інтенсивніше.

Повторна вакцинація є основою для досягнення тривалого і напруженого імунітету проти багатьох інфекцій. Інтервал між вакцинаціями не повинен бути менше ніж 1 міс. Тривалість імунітету проти дифтерії і правця після 4 доз АКДП-вакцини — близько 5 років, тому дуже важливо своєчасно вводити бустерні дози вакцин.

Розвиток імунної відповіді на введення вакцин має три фази: латентну, фазу зростання і фазу зниження. Латентна фаза триває від моменту введення вакцини до появи специфічних антитіл, цитотоксичних клітин та ефекторів гіперчутливості вповільненого типу у крові і може становити від кількох діб до 2 тиж. Фаза зростання характеризується збільшенням титрів антитіл і Т-лімфоцитів і може тривати від 4 днів до 4 тиж. Швидке зростання рівня специфічних антитіл відбувається при введенні живої корової вакцини (перші 3—4 дні). Це дає змогу використовувати корову вакцину для екстреної профілактики кору в осередку протягом 3 днів після контакту з хворим. Фаза зниження розвивається після досягнення максимального титру антитіл, причому спочатку відносно швидко, потім повільно впродовж кількох років чи десятиліть. Якщо зниження протективних антитіл сягає критичного рівня і в цей час відбувається інфікування відповідним збудником, то можливий розвиток захворювання. При повторному введенні певного антигену латентна фаза і фаза зростання скорочуються, а фаза зниження стає тривалішою.

Вакцинація може складатися із серії щеплень із мінімальним інтервалом. З метою ревакцинації, як правило, вводять одну дозу вакцини. Живі вірусні вакцини розраховані на розмноження вакцинного (атенуйованого) вірусу в клітинах організму щеплених осіб, що формує стійкий імунітет уже після першого введення вакцини.

Медичні імунобіологічні препарати, які використовують для імунопрофілактики, поділяють на вакцини, сироватки, імуноглобуліни.

Вакцини — це препарати, які виготовляють із мікроорганізмів, їхніх антигенів і токсинів; розрізняють живі й інактивовані (вбиті) вакцини. Існують також вакцини з антигенних компонентів мікроорганізмів (хімічні поліцукридні, субодиничні вакцини, анатоксини) і генно-інженерні (рекомбінантні) вакцини. На стадії інтенсивного розроблення і, у деяких випадках, використання перебувають вакцини 4-го покоління – генетичні (ДНК- і РНК-вакцини) і антиідіотипічні.

***Корпускулярні живі вакцини*** — імунопрепарати, що містять штами збудників інфекційних хвороб, які втратили здатність спричинювати захворювання, але зберегли високі імунологічні властивості. Живі вакцини одержують шляхом ослаблення (атенуації) патогенності збудника в результаті послідовних пасажів його через культуру тканин або організм тварин. Вакцинні штами зберігають здатність приживлюватися й розмножуватися у місці введення, а згодом — у регіонарних лімфатичних вузлах і внутрішніх органах; це забезпечує створення стійкого й тривалого імунітету, що за напруженістю наближується до післяінфекційного. Вакцини із живих мікроорганізмів використовують для імунізації проти туберкульозу (БЦЖ), поліомієліту, кору, паротиту, краснухи, вітряної віспи, жовтої гарячки та інших хвороб.

***Корпускулярні вбиті (інактивовані) вакцини*** готують із інактивованих штамів бактерій і вірусів, що мають повний набір необхідних антигенів. Для інактивації збудників застосовують хімічні й фізичні чинники. Висушування вакцин забезпечує високу стабільність препаратів, знижує концентрацію в них деяких речовин (формаліну, фенолу). Інактивовані вакцини використовують проти кашлюку, поліомієліту, сказу, холери, Hib-інфекції (Haemophilus influenze типу b), черевного тифу і паратифів, кліщового енцефаліту та інших інфекцій.

***Хімічні, або компонентні, вакцини*** — це імунологічні препарати, які містять певні компоненти мікроорганізмів або продукти їх життєдіяльності, що мають антигенні властивості. Хімічні поліцукридні вакцини використовують проти менінгококової інфекції, черевного тифу, субодиничні — проти грипу та інших інфекцій.

***Анатоксини (токсоїди)*** випускають у вигляді монопрепаратів (дифтерійний, правцевий, стафілококовий та ін.) й асоційованих препаратів (дифтерійно-правцевий). На введення анатоксину формується лише антитоксичний імунітет, який, однак, не забезпечує повний захист від інфікування і не запобігає виникненню бактеріоносійства (наприклад, збудника дифтерії). Для досягнення напруженого антитоксичного імунітету потрібна не менше ніж дворазова вакцинація і ревакцинація препаратами цієї групи. Їхній профілактичний ефект сягає 96—100 % і зберігається впродовж кількох років. Важливою особливістю анатоксинів є збереження тривалої імунологічної пам'яті, тому при введенні їх удруге особам, щепленим 10 років тому і раніше, відбувається швидке утворення антитоксину у високих титрах (за типом вторинної імунної відповіді).

***Генно-інженерні (рекомбінантні) вакцини*** — це препарати 3-го покоління. Білкові антигени таких вакцин продукують трансгенні організми (дріжджові грибки, кишкова паличка тощо), які містять вбудований ген, перенесений із геному патогенного мікроорганізму. Рекомбінантні вакцини мають низьку реактогенність і досить високу стабільність, до них належить вакцина проти ВГВ, деякі вакцини проти коронавірусної хвороби 2019. У стадії розроблення перебувають рекомбінантні вакцини проти кору, малярії, сказу та ін. За кількістю компонентів їх поділяють на моновалентні (моновакцини) і полівалентні (тетра-, пента-, гексавакцини). Полівалентні вакцини виготовляють у вигляді суміші імунізувальних компонентів кількох збудників, анатоксинів або різних серологічних типів одного збудника. Перевага їх над моновакцинами полягає в тому, що при введенні в організм одного полівалентного препарату імунітет виробляється одразу проти кількох інфекційних хвороб. Прикладом таких вакцин є: АКДП (вакцина проти дифтерії, правця, кашлюку), АКДП + інактивована поліомієлітна вакцина та ін. Наукові дослідження підтверджують, що імунна система дитини справляється з антигенним навантаженням при одночасному введенні комбінованих препаратів, що підтверджується індукцією захисних рівнів антитіл до всіх антигенних компонентів полівалентних вакцин.

Планове щеплення є ефективним засобом запобігання розвитку багатьох інфекцій.

Для створення негайного пасивного імунітету широко використовують специфічні імуноглобуліни і специфічні сироватки. Ці препарати виготовляють із крові гіперімунізованих тварин (гетерогенні) або людей (гомологічні, або алогенні), що перенесли в минулому інфекційну хворобу, або із крові спеціально імунізованих волонтерів. Нині для екстреної профілактики і лікування застосовують такі антивірусні й антибактерійні препарати: гетерогенну ППС і ПБС; нормальний імуноглобулін для профілактики ВГА, кору, краснухи, кашлюку; імуноглобуліни антистафілококовий, протигрипозний, антирабічний та ін. Перед уведенням гетерогенних сироваток й імуноглобулінів обов'язково визначають індивідуальну чутливість організму до чужорідного білка шляхом внутрішньошкірної проби. Слід уникати безпідставного повторного призначення імуноглобулінів, у тому числі й гомологічних, оскільки при цьому є ризик сенсибілізації організму чужорідними білками, що може призвести до алергійних реакцій і ускладнень.

Профілактичні щеплення в Україні проводять усім особам відповідного віку за відсутності клінічних протипоказань. Згідно із законами України "Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення" від 24.02.1994 р. (ст. 27) і "Про захист населення від інфекційних хвороб" від 06.04.2000 р. (ст. 12), населення підлягає обов'язковій імунізації проти туберкульозу, кору, дифтерії, кашлюку, поліомієліту, правця.

Згідно з Наказом МОЗ України "Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів" № 48 від 03.02.2006 р., розрізняють щеплення за віком, станом здоров'я; щеплення, які проводять на ендемічних територіях і за епідемічними показаннями; рекомендовані щеплення. Відповідно до Кален-

даря щеплень планову загальну імунізацію проводять проти туберкульозу, поліомієліту, кашлюку, дифтерії, правця, кору, червоної висипки, епідемічного паротиту, Hib-інфекції та ВГВ, тобто проти 10 інфекційних захворювань.

**Післявакцинальні реакції й ускладнення.** Післявакцинальний період найчастіше має безсимптомний перебіг. Проте у 5—30 % щеплених осіб можуть виникнути допустимі вакцинальні реакції.

Післявакцинальні реакції — це клінічні й лабораторні ознаки нестійких патологічних (функціональних) змін в організмі, що виникають у зв'язку із проведенням щеплення, наприклад, підвищення температури тіла після щеплення від грипу.

Післявакцинальні ускладнення — це стійкі функціональні й морфологічні зміни в організмі, що виходять за межі фізіологічних коливань і призводять до значних порушень стану здоров'я щепленої особи. Вони частіше розвиваються або в перші 24 год після введення вакцини (реакції негайного типу), або в період розпалу вакцинального процесу — у перші 1—2 дні після введення інактивованих вакцин і з 5-го по 14-й день — після введення живих вакцин. Але такі ускладнення, як енцефаліт, вакциноасоційований паралітичний поліомієліт, синдром Гієна—Барре, після щеплення відповідними вакцинальними препаратами можуть проявитися протягом 30—40 діб.

Для запобігання післявакцинальним реакціям й ускладненням слід дотримуватися таких загальних правил:

1. Проводити щеплення лише зареєстрованими в Україні вакцинами і чітко виконувати інструкції із застосування кожного препарату.
2. Обов'язково дотримуватися умов "холодового ланцюга" за температури 2—8 °С під час транспортування, зберігання і використання вакцин.
3. Щеплення повинні проводити спеціально підготовлені медичні працівники у кабінетах щеплення з дотриманням установлених санітарно-протиепідемічних правил і норм.
4. Проводити щеплення лише одноразовим шприцом.
5. Перед вакцинацією необхідно з'ясувати анамнез щеплень, провести лікарський огляд і термометрію.
6. Проводити щеплення у положенні лежачи з метою запобігти знепритомненню, з подальшим наглядом за пацієнтом упродовж 30 хв після вакцинації, а також через 1—2 доби в організованому колективі.

# ХВОРОБИ З ПЕРЕВАЖАННЯМ ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНОГО МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ

## ЧЕРЕВНИЙ ТИФ І ПАРАТИФИ

Черевний тиф і паратифи А та В часто об'єднують у поняття "тифо-паратифозні захворювання". Це схожі між собою бактерійні захворювання антропонозної етіології із фекально-оральним механізмом передачі, спричинювані бактеріями роду Salmonella, що характеризуються первинним ураженням лімфатичного апарату тонкої кишки і клітин СМФ, бактеріємією з розвитком провідних клінічних проявів — гарячки, інтоксикації з переважанням процесів гальмування роботи нервової системи, розладів вегетативної іннервації та функції кишок, гепатоспленомегалії, характерного висипу.

Нерідко на етапі долабораторної діагностики відрізнити паратифи від черевного тифу за клінічною картиною неможливо, у зв'язку із чим на доклінічному етапі припустиме використання збірного поняття "тифо-паратифозне захворювання". Повідомлення в санітарно-епідеміологічну службу про такий випадок спонукає відповідні структури проводити однотипні протиепідемічні заходи незалежно від того, яка саме хвороба спричинила підозрюваний випадок, тому що ці заходи універсальні як для черевного тифу, так і для паратифів А і В.

Кожного року в світі реєструють 26 млн випадків черевного тифу і 5 млн випадків паратифів, серед яких паратиф В переважає. Щорічно реєструють до 215 тис. смертей, і більшість із них унаслідок черевного тифу. Побутує думка, що через неякісний статистичний облік у більшості країн, які розвиваються, справжня захворюваність і смертність більша від зареєстрованої мінімум втричі. Ці інфекції, виникаючи у вигляді епідемічних спалахів або спорадичних випадків, спричинюють значні економічні витрати. В Україні у структурі захворюваності на тифо-паратифозні інфекції також переважає черевний тиф, що становить до 92 % випадків; трапляється і паратиф В, а от паратифи А і С більше властиві південним країнам.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудник черевного тифу (Salmonella typhi, або як її ще називають згідно з чинною Міжнародною мікробіологічною класифікацією — вид Salmonella enterica, підвид enterica, серовар typhi) належить до роду сальмонел, родини кишкових бактерій (Enterobacteriacea). За схемою Кауфмана—Вайта (Міжнародна класифікація роду сальмонел на основі відмінностей О- і Н-антигенів) тифозна бактерія входить до складу серогрупи $D_1$ О:9. Salmonella paratyphi A (Salmonella enterica підвид enterica, серовар paratyphi A) є представником серогрупи А О:2, а Salmonella paratyphi B (Salmonella enterica підвид enterica, серовар paratyphi B) — численної серогрупи В О:4, Salmonella paratyphi C (Salmonella enterica підвид enterica, серовар paratyphi C) — серогрупи С 0:6,7.

Тифозна й паратифозні бактерії — це грамнегативні палички, що мають джгутики, зі слабкою біохімічною активністю, на відміну від інших (зоонозних) сальмонел. Як й інші сальмонели, ростуть на звичайних поживних середовищах, але особливо добре на тих, що містять жовч. Оптимальні умови росту — 37 °С, pH 7,2—7,4.

У навколишньому середовищі тифо-паратифозні сальмонели відносно стійкі, добре переносять низькі температури протягом кількох місяців. Виживання цих збудників у воді залежить від певних умов: у проточній воді вони зберігаються кілька днів, у водопровідній — до 3 міс., у мулі колодязів — до 6 міс. Дуже добре вони зберігаються в продуктах харчування, особливо в молоці, сирі, сметані, м'ясному фарші, овочевих салатах, де можуть навіть розмножуватися. Особливо це властиве збуднику паратифу В.

Під дією високої температури вони швидко гинуть (за температури 50 °С — через 1 год, 60 °С — через 20—30 хв, при кип'ятінні — миттєво). Прямі сонячні промені діють на них згубно. Звичайні дезінфекційні засоби зумовлюють їх загибель через кілька хвилин.

Черевнотифозна паличка й збудники паратифів А і В містять різний набір із 2—3 соматичних О-антигенів, мають джгутиковий Н-антиген. Він неоднако-

вий у S. typhi й збудників паратифів. Тільки S. typhi має особливий антиген вірулентності — Vi-антиген, а збудники паратифів його не містять.

Збудники тифо-паратифозних захворювань, подібно до інших сальмонел, мають достатньо великий набір ферментів, що підвищують їхню агресивність (гіалуронідаза, фібринолізин, лецитиназа, гемолізин та ін.). Багато властивостей тифо-паратифозних бактерій — вірулентність, аглютинабельність, лізабельність — не є незмінними, вони можуть змінюватися під впливом антибіотиків, бактеріофагів та інших несприятливих для бактерій чинників. Навіть у процесі захворювання в одного хворого властивості збудника змінюються.

Провідним фактором патогенності тифо-паратифозних бактерій є ендотоксин (ліпідно-полісахаридний комплекс), що виділяється при руйнуванні бактерії. Саме він зумовлює появу багатьох клінічних симптомів цих хвороб. Загальна токсична дія ендотоксину S. typhi виражена сильніше, ніж в інших сальмонел.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Тифо-паратифозні захворювання належать до антропонозів. Джерелом інфекції є хворий або бактеріоносій. В 1 г випорожнень у період розпалу хвороби (на 2—3-му тижні) містяться сотні мільйонів бактерій, а в 1 мл сечі — до 180 млн. Якщо врахувати, що в середньому людина виділяє за добу близько 2 л сечі, то найнебезпечнішими вважаються так звані сечові носії. Крім того, акт сечовипускання часто не супроводжується достатнім дотриманням правил особистої гігієни.

При потраплянні в організм $10^3$ бактерійних тіл хвороба розвивається у 25 % інфікованих, $10^5$ — 50 %, $10^8$ — 100 %. Оскільки хворих із тяжким перебігом тифо-паратифозних захворювань здебільшого виявляють і госпіталізують, вони рідше стають джерелом інфекції, зазвичай лише для тих, хто ними опікується або безпосередньо оточує. Інтенсивно розсіюють збудників у навколишньому середовищі хворі з легкими, атиповими формами. Епідеміологічна небезпека хворого з будь-якою клінічною формою значно зменшується в період реконвалесценції.

Особливу небезпеку значного поширення цих бактерій становлять хронічні бактеріоносії, особливо ті, діяльність яких пов'язана із продуктами харчування, джерелами водопостачання. У світовій медичній практиці відомі такі випадки, серед яких першим установленим медичними працівниками хронічним фекальним носієм була американка Мері Меллон (більше відома як "тифозна Мері"), яка, працюючи куховаркою в різних родинах й установах Нью-Йорка на початку XX ст., за встановленими офіційними даними, заразила 53 особи, з яких 4 померло від черевного тифу.

Механізм передачі інфекції — фекально-оральний. Передача збудників відбувається контактним, водним, аліментарним шляхами, певну роль як механічні переносники відіграють мухи. Факторами передачі слугують заражена вода, продукти харчування. Водні спалахи виникають у результаті фекального забруднення джерел водопостачання; для них характерне ураження обмеженого контингенту населення, територіально пов'язаного з інфікованим водним джерелом. Водні спалахи тифо-паратифозних захворювань, а особливо черевного тифу, можуть бути короткочасними чи тривалими. Можливе виникнення випадків хвороби серед осіб, які купаються в забруднених водоймах у разі випадкового заковтування інфікованої води. Водні спалахи частіше мають вибуховий характер. Крива захворюваності в разі одномоментного масового зараження вирізняється стрімким підвищенням і швидким спадом після вжиття відповідних заходів у системі водопостачання, а "епідемічний хвіст" зумовлений контактними випадками зараження.

Харчові спалахи тифо-паратифозних захворювань характеризуються швидким наростанням кількості хворих і виникають переважно при вживанні інфікованого молока, молочних продуктів, виробів із кремом, так як у них збудники не лише зберігаються, а й можуть розмножуватися (особливо паратифозні) переважно в теплий період року. Можна заразитися внаслідок уживання інфікованого морозива, вершкового масла. Інфікування продуктів харчування, у тому числі готових страв, відбувається при порушенні санітарних норм і правил перероблення сировини, зберігання, транспортування, реалізації готової харчової продукції. При харчових спалахах джерелом інфекції найчастіше є бактеріоносій; цим пояснюється необхідність суворого контролю за працівниками підприємств громадського харчування. На овочах, фруктах, хлібі та інших продуктах, які вживають без термічної обробки, збудника можуть відкладати мухи, у яких збудники є на кінчиках лапок і в кишечнику, через що зрідка інфікування відбувається саме в такий спосіб.

Можливий контактно-побутовий шлях передачі цих інфекцій: через забруднені руки (прямий шлях передачі), посуд, білизну, дверні ручки тощо (непрямий шлях). При цьому захворюваність невисока. Такий шлях передачі сприяє тривалому виникненню спорадичних випадків, а джерело інфекції виявити вдається лише у 10—15 % випадків.

Тифо-паратифозні захворювання в Україні характеризуються *літньо-осінньою сезонністю*, на цей період припадає до 75 % усіх випадків. Вважають, що сезонне підвищення захворюваності зумовлене не тільки спрощеним механізмом передачі інфекції, а й зниженням реактивності організму під впливом надмірної інсоляції, а також купанням у відкритих водоймах, уживанням значної кількості вуглеводів, порушенням водного балансу, зниженням бар'єрної функції шлунка та бактерицидних властивостей крові. Певне значення в поширенні інфекції має також посилення міграції населення влітку (туризм, відпочинок біля моря та ін.), споживання некип'яченого молока, немитих ягід, фруктів, овочів. У субтропічних і тропічних регіонах захворюваність сезонності не має, спорадичні випадки і спалахи трапляються рівномірно впродовж року. Ризик захворюваності на черевний тиф і паратифи значний у Південній Азії (Індія, Пакистан, Бангладеш) — у 30 разів вищий, ніж в інших географічних регіонах поширення цих хвороб. Зокрема найбільше випадків реєструють в Індії (980 на 100 тис. населення) й у дельті Меконгу — у В'єтнамі, Камбоджі (200 на 100 тис. населення).

Сприйнятливість до тифо-паратифозних хвороб загальна. Несприйнятливість певної частини населення зумовлена наявністю специфічного імунітету внаслідок перенесеного в легкій формі захворювання (побутова імунізація). Найбільш резистентні до цих хвороб особи з 0(I) групою крові, у них також рідше розвивається бактеріоносійство. Більше схильні до цього захворювання люди з АВ(IV) групою крові. Велика кількість бактеріоносіїв серед осіб з А(II) групою крові є генетично детермінованими.

Перенесене захворювання, якщо не сформувалося бактеріоносійство, сприяє виникненню тривалого стерильного імунітету. Наразі також побутує думка, що хронічне носійство внаслідок перенесеної гострої форми тифо-паратифозної інфекції треба вважати своєрідною хронічною формою, тому що в цих осіб протягом життя виникають короткочасні випадки підвищення температури тіла з нетривалою появою збудника в крові. У хронічних бактеріоносіїв найчастішим місцем локалізації збудника є жовчний міхур, нирки, кістковий мозок. Сприяють цьому жовчно- або сечокам'яна хвороба, наявність сечового шистосомозу та ін. Такі особи становлять 3–6 % усіх хворих. Після видалення жовчного міхура у "жовчних" носіїв нерідко відбувається елімінація сальмонел з організму.

## ПАТОГЕНЕЗ

У фазу проникнення збудники через рот потрапляють у травний канал. Унаслідок їхньої високої стійкості до кислого середовища шлунка вони без перешкод потрапляють в лімфатичні утвори: пейєрові бляшки й солітарні фолікули тонкої кишки, які слугують бар'єром для збудників інших інфекційних хвороб. Сприяють такому глибокому проникненню їх операції на шлунку, алкоголізм із формуванням стійкої ахлоргідрії, уживання антацидів, блокаторів $H_2$-рецепторів гістаміну або інгібіторів протонної помпи. Іноді бактерії здатні потрапляти навіть у лімфатичні утвори ротоглотки. Тифо-паратифозні палички можуть без перешкод проникати в лімфоїдні клітини зараженої неімунної особи і розмножуватися там, тоді як у цитоплазму імунних лімфоцитів, отриманих із периферичної крові щеплених осіб і хронічних носіїв, бактерії не проникають, а розташовуються навколо лімфоцитів. Збудники тифо-паратифозних захворювань розмножуються у цих лімфатичних утворах, накопичуються в достатній кількості й лімфогенним шляхом потрапляють у наступний захисний бар'єр організму — мезентеріальні лімфатичні вузли, у результаті чого відбувається їх гіперплазія, утворюються гранульоми з великими "тифозними" клітинами зі світлою цитоплазмою.

У фазу прориву бактерій у кровоносне русло з'являються клінічні ознаки захворювання. Ендотоксин, що виділяється першими тифо-паратифозними збудниками, які потрапляють у кров і гинуть унаслідок дії імунного захисту, зумовлює поступову активацію терморегуляційного центру з підвищенням у типових випадках температури тіла до фебрильних цифр упродовж перших 3–5 днів хвороби, загальні прояви інтоксикації, пригнічує окремі складові симпатичної іннервації вегетативної нервової системи (судин, серця, слинних залоз), призводячи до відповідного посилення парасимпатичного впливу, що спричинює насамперед перерозподіл крові — скупчення її в судинах внутрішніх органів із виникненням деякого набряку їх та одночасне зменшення кровотоку в судинах шкіри. Гіпосалівація згодом спричинює сухість у ротовій порожнині. Однак загального пригнічення симпатичного впливу на всі складові вегетативної іннервації не спостерігають. Так, при зниженні активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи і підвищенні активності парасимпатичної системи мали б з'явитися посилена перистальтика кишок, розслаблення м'язів сечового міхура, розширення бронхів і зіниць. Цього при тифо-паратифозних хворобах не відбувається, що свідчить про вибіркову дію ендотоксину на симпатичну іннервацію. Більше того, затримка випорожнень, сечовипускання може бути зумовлена збуджувальною дією ендотоксину саме на симпатичну частину на рівні автономних вузлів черевної порожнини. Ослаблення перистальтики кишок також пов'язане з вираженістю мезаденіту. Ендотоксин пригнічує роботу кісткового мозку, зумовлюючи зниження рівня лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів. Саме ендотоксинемія спричиняє на ранньому етапі майже всю клінічну симптоматику.

Майже одночасно відбувається паренхіматозна дифузія — бактерії розносяться в різні органи й тканини, утворюючи там вторинні вогнища запалення і гранульоми. У результаті виникають прояви ураження тих або інших органів, що може спотворювати типову клінічну картину (пневмонія, нефрит, менінгіт та ін.). Є припущення, що переважання того чи іншого ураження внутрішніх органів при черевному тифі та паратифах пов'язане із преморбідним тлом — наявністю слабких місць в організмі, іноді деякі з них навіть клінічно не проявлялися до виникнення тифо-паратифозної інфекції. Із вторинних вогнищ і місць первинної локалізації мікроорганізми періодично надходять у кров, у такий спосіб підтримуючи бактеріємію, що може тривати аж до 5–6 тиж. за відсутності антибактерійного лікування. Саме наявність Vi-антигену забезпечує збуднику черевного тифу більшу вірулентність, агресивність, через що гарячково-інтоксикаційні прояви при цій хворобі зберігаються триваліше, ніж прояви паратифів.

Фаза виведення збудника з організму починається приблизно з 2-го тижня клінічної симптоматики. Бактерії виділяються із сечею і жовчю. У кишки збудники надходять у великій кількості саме із жовчного міхура, де можуть розмножуватися й накопичуватися, при цьому пік виділення припадає на 2–3-й тиждень хвороби. До цього внаслідок потрапляння збудників тифо-паратифозних інфекцій у лімфатичний апарат тонкої кишки в інкубаційний період відбувається сенсибілізація організму до їхніх антигенів. Повторне потрапляння антигенів призводить до реакцій, описаних як феномен Артюса. Процес повторного "проходження" мікроорганізмів через кишки супроводжується низкою послідовних *морфологічних змін*:

1-й тиждень — "мозкоподібне набухання" лімфатичного апарату кишок як гістіомоноцитна реакція на повторне потрапляння збудників;

2-й тиждень — утворення місцевих некрозів у ділянці фолікулів; некрози можуть поширюватися

вглиб, досягаючи інколи м'язового шару і навіть очеревини;

3-й тиждень — відторгнення некротичних мас й утворення виразок. Якщо при цьому ушкоджується стінка кровоносної судини, можлива кровотеча, при утворенні глибоких виразок може виникати перфорація кишок;

4-й тиждень — повне очищення виразок; також можливі кровотечі, перфорації;

5-й тиждень — загоєння виразок без формування рубців, стриктур.

Процес утворення виразок найбільше виражений при черевному тифі. Іноді така стадійність може скорочуватись у часі, нерідко ці ознаки з'являються при паратифі А.

Уже з 2-го тижня хвороби можна виявити антитіла проти О-, Н- та Vi-антигену при черевному тифі. Вони аглютинують бактерії та сприяють швидшому "очищенню" крові від збудників, але не відіграють вирішальної ролі в процесі одужання, тому що не можуть діяти на мікроорганізми, розташовані всередині клітин у СМФ. Основним чинником звільнення організму від збудників тифо-паратифозних інфекцій є клітинні захисні реакції, що забезпечують їх знищення в інфікованих тканинах.

Мікроорганізм, виділений у період розпалу хвороби, вірулентніший, ніж у період згасання, тому що перебування в імунному організмі призводить до зменшення вмісту в клітині Vi-антигену; штами (клональні лінії), виявлені у хворих, зазвичай мають більшу вірулентність, ніж штами, виділені від хронічних носіїв. У період високої епідемічної захворюваності безперервний пасаж збудника з одного чутливого організму в інший зумовлює посилення його вірулентності й патогенності. Навпаки, підвищення колективного імунітету населення сприяє зниженню вірулентних властивостей мікроорганізмів.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 вирізняють:

A01 Тиф і паратиф
- A01.0 Черевний тиф
- A01.1 Паратиф А
- A01.2 Паратиф В
- A01.3 Паратиф С
- A01.4 Паратиф, неуточнений

Паратиф С виникає рідко, переважно на Далекому Сході. Хвороба перебігає як типовий сепсис із септицемією і вираженими метастатичними абсцесами. Через цю особливість перебігу в більшості підручників його не розглядають у розділі тифо-паратифозних захворювань.

Інкубаційний період тифо-паратифозних інфекцій становить від 7 до 30 днів. Його тривалість визначається багатьма чинниками, але перш за все кількістю збудників, які потрапили в організм, їхньою вірулентністю, станом макроорганізму. Найкоротший період трапляється при масивному зараженні, водному шляху передачі, за наявності тяжких супутніх хвороб. У перебігу захворювань виділяють кілька періодів.

*Початковий період* здебільшого починається поступово: підвищується температура тіла, з'являються загальна слабість, підвищена стомлюваність, відчуття розбитості, погіршується апетит, порушується сон. Майже всі ці симптоми зумовлені дією ендотоксину. Саме через це наростає блідість шкіри, особливо обличчя, хоча зазвичай під час гарячки має відбуватися протилежне. Спазм поверхневих судин і розширення їх у внутрішніх органах призводять до поступового збільшення печінки й селезінки. АТ знижується, виникає брадикардія. Порушується правило Лібермейстера — на кожний градус вище 37 °С ЧСС збільшується не на 10—12, а лише на 2—4 за 1 хв. Іноді може бути покашлювання, особливо при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне, що зумовлено переповненням судин легень. Унаслідок повільного кровотоку і розширення судин ЦНС розвивається набряк-набухання мозку (токсична енцефалопатія), через який головний біль стає постійним, настирливим, розлитим і посилюється у другій половині дня. З'являється порушення формули сну: сонливість удень і безсоння вночі. Як правило, при цьому менінгеальні ознаки не виражені. На ранньому етапі перистальтика кишок ще не порушена, дуже рідко може бути навіть трохи прискорена у перші дні (особливо при паратифі В), але до кінця цього періоду виникають затримка випорожнень, погіршення перистальтики кишок, здуття живота. Сильна загальна слабість змушує хворого якнайдовше залишатися в ліжку. Він поступово втрачає інтерес до оточення, неохоче відповідає на запитання, реакція сповільнена; чітко виражена загальмованість хворого, особливо при спробі встановити з ним словесний контакт. Початковий період триває 4—7 днів і закінчується, коли температура тіла сягає максимуму.

*Період розпалу* без лікування триває 2—3 тиж. Гарячка в типових випадках набуває постійного характеру на рівні 39—40 °С без ознобу. Однак у разі вживання жарознижувальних засобів може буде ремітивною із невластивим для типового перебігу слабким ознобом. Інтоксикація наростає до максимуму, буває іноді дуже виражена, аж до тифозного статусу. За тяжкого перебігу з'являється сплутаність свідомості ("потьмареність"); хворий неспокійний, повністю дезорієнтований у просторі, марить. Обличчя амімічне. Іноді у нього виникають галюцинації, агресивність — але все це відбувається у ліжку (на відміну від інших тифів — висипного, поворотного!). Зрідка такий стан називають "маячня з бурмотінням", або "coma vigile — кома пильнування".

Усі ознаки, що виникли протягом попереднього періоду, набувають свого найбільшого розвитку. АТ може суттєво знизитися, відносна брадикардія може перейти в абсолютну. Тони серця приглушені, можливий систолічний шум на верхівці. У невеликої кількості фізично розвинутих осіб може з'явитися дикротія пульсу (відчуття додаткового пульсового удару одразу після основного). При інших інфекційних хворобах такий феномен не виявляється. Над легенями вислуховують ослаблене дихання, поодинокі сухі хрипи. Шкіра тулуба й обличчя дуже бліда, суха на дотик через високу температуру тіла. Язик потовщений, спочатку вкритий білим нальотом, окрім країв і кінчика, тому відбитки зубів по краях добре помітні. З 2-го тижня за відсутності догляду за ротовою порожниною він вкривається чорним нальотом ("фулігінозний язик"). Характерні метеоризм, збільшення

печінки й селезінки, закрепи. Під час перкусії правої здухвинної ділянки виявляють відчутне вкорочення перкуторного звуку — позитивний симптом Падалки, зумовлений значним правобічним мезентеріальним лімфаденітом. Можлива дизурія.

Починаючи з 8-го дня у разі черевного тифу або навіть із 5-го дня при паратифах у 50 % хворих може з'являтися розеольозний висип на шкірі із типовою локалізацією: бічні поверхні живота, нижня частина грудної клітки, іноді передпліччя, поперек. Елементи висипу представлені рожево-червоними або блідо-рожевими плямами з чіткими контурами, до 1 см у діаметрі, що зникають під час натискання, але знову з'являються. Їх небагато, існують упродовж 3—5 днів. Нові розеоли можуть з'являтися впродовж гарячкового періоду. Висип із геморагічним компонентом — ознака дуже тяжкого перебігу хвороби.

Розвиток органних уражень залежить від преморбідного тла (легені, міокард, нирки, мозкові оболони та ін.); вираженість цих проявів може призводити до діагностичних помилок.

*Період зворотного розвитку хвороби і період реконвалесценції.* При цьому температура тіла знижується як літично, так і критично, симптоми поступово зникають упродовж 1—2 тиж. (мал. 8). Тривалий субфебрилітет у період реконвалесценції часто є провісником загострення захворювання.

Далеко не завжди, всі описані вище періоди чітко простежуються. Клінічний перебіг тифо-паратифозних захворювань за останні десятиліття зазнав певної трансформації, що пояснюється кардинальними змінами умов життя і поширеним використанням антибіотиків. Частіше реєструють гострий початок хвороби зі стрімким підвищенням температури тіла і критичним її зниженням, коротший гарячковий період, слабко виражені прояви інтоксикації, незначні тифоїдні зміни ЦНС (або взагалі їх відсутність), швидшу появу висипу з дуже малою кількістю розеол; частіше розвиваються легкі форми захворювання. Раннє застосування антибіотиків у більшості випадків значно скорочує тривалість тифо-паратифозних хвороб, іноді буквально "обриває" їх перебіг.

Клінічно маніфестні форми захворювання за ступенем тяжкості поділяють на:

- легкі;
- середньої тяжкості;
- тяжкі.

В основі такої градації лежить вираженість клінічних проявів, ступінь інтоксикації. Наявність і характер ускладнень не завжди корелюють із інтенсивністю клінічних ознак. Появу тяжких ускладнень навіть на тлі легкого перебігу черевного тифу або паратифів слід одразу оцінювати як тяжкий перебіг.

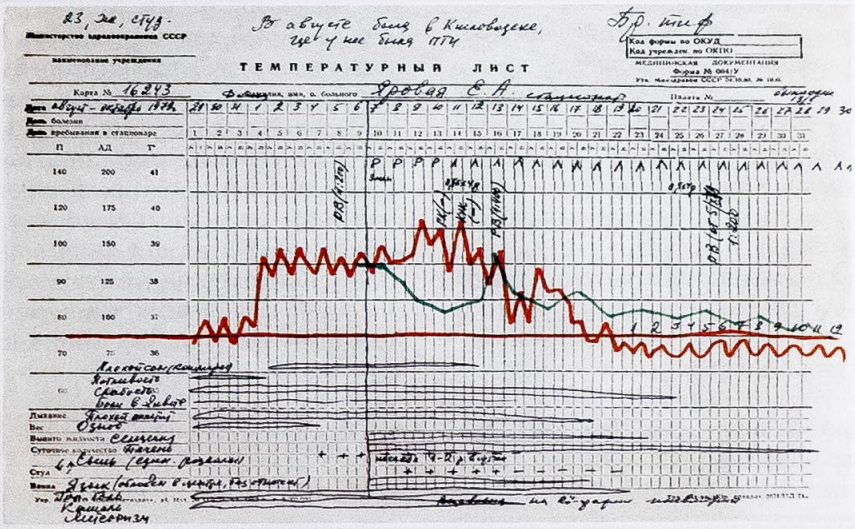
Також виділяють атипові форми черевного тифу, до яких належать:

- абортивний тиф (захворювання спочатку перебігає з усіма характерними для нього закономірностями, а потім раптово настає перелом у ході хвороби і хворий швидко одужує). Частіше це буває при ранньому призначенні антибактерійної терапії, хоча подібні ситуації описували й у доантибіотичну еру;
- найлегший тиф (стерта форма), що в минулому мав назву "амбулаторний". Для нього характерні субфебрильна короткочасна (кілька днів) гарячка, незначна інтоксикація, за якої хворі навіть зберігають працездатність. Такі симптоми, як висип, гепатоспленомегалія, у них майже не виявляються. Зазвичай ці випадки своєчасно не розпізнають, діагноз установлюють або ретроспективно (серологічні дослідження), або на підставі випадково проведених бактеріологічних досліджень, а також у разі появи таких ускладнень, як кишкова кровотеча або перфорація кишки.

Крім звичайного циклічного (найчастіший варіант) перебіг цих хвороб може супроводжуватися:

- загостреннями;
- рецидивами.

Про загострення говорять, коли після зниження температури тіла до субфебрильних цифр й істотного поліпшення самопочуття хворого впродовж кількох днів виникає висока гарячка, з подальшою появою всіх провідних клінічних симптомів. Нині при-




**Мал. 8.** Температурний лист хворої на черевний тиф

чиною загострень здебільшого є рання відміна антибіотика чи зменшення його дози.

Рецидиви можуть виникати в будь-які терміни після нормалізації температури тіла, але частіше на 2—3-му тижні, тобто незабаром після відміни антибіотика. Проте описано й пізніші рецидиви — через 1—2 міс. після нормалізації температури тіла. При рецидивах також із перших днів з'являються типові клінічні ознаки черевного тифу або паратифів.

В осіб літнього віку ці захворювання, як правило, мають поступовий (дуже повільний) характер і тривалий перебіг; висип і діарея виникають рідше, але замість брадикардії часто з'являється тахікардія. У них рідко трапляються перфорації (унаслідок інволюції лімфоїдної тканини), але частіше формується бактеріоносійство.

У країнах із жарким кліматом черевний тиф чи паратифи нерідко перебігають як мікст-патологія (переважно з ВГА, шигельозом, амебіазом, гельмінтозами, малярією), що істотно ускладнює перебіг і спотворює клінічну картину. Мікст-патологія набагато частіше супроводжується рецидивами (у 3—3,5 раза), ускладненнями, формуванням бактеріоносійства.

Існують певні сучасні особливості перебігу ***паратифу А***:

- значно частіше, ніж при черевному тифі (більше ніж у половини хворих), захворювання починається гостро;
- гарячка часто ремітивна;
- часто вже в перші дні у хворих з'являються ознаки ураження дихальних шляхів (перхотіння чи біль у горлі, незначний кашель);
- шкіра і кон'юнктиви часто гіперемовані, нерідко виникають ознаки фарингіту;
- висип з'являється раніше (у більшості хворих — уже на 5—7-й день хвороби); він частіше розеольозно-папульозний, іноді короподібний, нерідко рясний, розташовується не тільки на тулубі, а й на згинальних поверхнях рук;
- закрепи і розлади випорожнень у початковий період хвороби трапляються з однаковою частотою;
- нерідко спостерігають озноби, пітливість;
- тифозний статус виникає рідко.

Паратиф А частіше, ніж черевний тиф, дає рецидиви, але рідше — ускладнення у вигляді перфорацій і кровотеч. Загалом перебігає легше, ніж черевний тиф. Тривалість перебігу захворювання може бути така сама, як і при черевному тифі.

До особливостей ***паратифу В*** належать:

- коротший, ніж при черевному тифі й паратифі А, інкубаційний період;
- початок у більшості випадків гострий, раптовий, з помірної нудоти, блювання, розладів випорожнень;
- нерідко у початковий період виникають озноб, пітливість;
- гарячка зазвичай короткочасна (1—5 днів), різноманітного характеру — субфебрильна, ремітивна, іноді хвилеподібна;
- у зв'язку з короткочасністю перебігу висипу може не бути, але іноді він з'являється на 4—5-й день; може бути рясним, поліморфним.

Зрідка паратиф В може перебігати як звичайна гостра діарейна інфекція без розвитку тифозних змін й інтоксикації ("мюнхенська гастритична гарячка").

- Тифо-паратифозні інфекції можуть набувати характеру носійства. Розрізняють бактеріоносійство:
- гостре (до 3 міс. після клінічного одужання ще виділяється збудник);
- хронічне (понад 3 міс., іноді довічно);
- транзиторне (збудника виділяють однократно, ніяких специфічних змін в імунному статусі, що свідчать про наявність інфекційного процесу, немає).

## УСКЛАДНЕННЯ

Специфічними ускладненнями тифо-паратифозних інфекцій є кишкова кровотеча і перфорації кишок, що виникають упродовж 2—5-го тижня хвороби, частіше на 3-му тижні. Вважають, що кровотеча розвивається у 25 % хворих на черевний тиф і у 7—10 % осіб із паратифами, але ступінь крововтрати різний. У більшості хворих клінічно невиражену кровотечу діагностують лише за допомогою дослідження випорожнень на приховану кров. Як правило, через відсутність судин великого калібру в тифо-паратифозних виразках мелена з'являється рідко. Однак у певній кількості випадків (частіше при черевному тифі) кровотеча супроводжується значною меленою, призводить до виражених гемодинамічних змін (тахікардія, ще більше зниження АТ), раптового зниження температури тіла, іноді нижче ніж 37 °С, що на температурному листку може бути помічено у вигляді "чортового хреста" (пульс ↑, температура тіла ↓). Частіше таку масивну кровотечу спостерігають при численних кишкових виразках.

Ділянка перфорації здебільшого невелика за розмірами, прикрита очеревиною, через що на відміну від проривних виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, пептичних виразок, які супроводжуються кинджальним болем, больові відчуття при тифо-паратифозних перфораціях нерідко відсутні й з'являються лише після розвитку розлитого перитоніту, коли щось робити вже запізно. Тому хворий і медичний персонал постійно мають бути пильними. За появи у хворого будь-яких незвичних відчуттів у правій здухвинній ділянці, виявлення там резистентності черевної стінки, позитивних симптомів подразнення очеревини, потенційно потрібно розцінювати ці ознаки як підозрілі на перфорацію кишки. Рідко перитоніт може бути наслідком некрозу мезентеріального лімфатичного вузла.

До інших ускладнень слід відносити будь-які клінічно виражені ознаки ураження тих чи інших органів (пневмотиф, менінготиф, міокардит, нефротиф, остеомієліт та ін.).

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії:*

- позитивний епідеміологічний анамнез: контакт із хворими, перебування в місцях, гіперендемічних щодо тифо-паратифозних інфекцій, ужи-

вання сумнівної їжі та води у регіонах, де поширені ці хвороби, та ін.;
- гарячка, яку не можна пояснити наявними причинами, особливо в разі поступового її наростання із тенденцією до постійного характеру;
- блідість обличчя і шкіри тулуба, незважаючи на високу гарячку;
- тенденція до брадикардії й артеріальної гіпотензії попри значне підвищення температури тіла;
- схильність до загальмованості нервової діяльності, млявість, апатія, однослівний сповільнений контакт;
- порушення формули сну: сонливість удень, безсоння вночі;
- настирливий характер головного болю, який посилюється надвечір;
- зміни язика — обкладений нальотом центр при вільних кінчику і краях;
- здуття живота, схильність до закрепу, ослаблена перистальтика кишок;
- гепатолієнальний синдром;
- поява розеольозного висипу на бічних поверхнях живота, передньонижніх відділах грудної клітки, іноді на передпліччях, у поперековій ділянці не раніше 5-ї доби хвороби.

Але дуже часто клінічна картина тифо-паратифозного захворювання непереконлива, тому існує такий простий клінічний алгоритм: "Якщо гарячку більше 5 діб нічим вагомим пояснити не можна, потрібно у плані обстеження цього хворого передбачити й відповідні дослідження на черевний тиф і паратифи".

У загальному аналізі крові характерними для періоду розпалу тифо-паратифозних захворювань є лейкопенія з лімфоцитозом, анеозинофілія, у тяжких випадках — тромбоцитопенія, помірна гіпопластична анемія. Навіть за відсутності ознак кровотечі у 20—25 % хворих реакція на приховану кров із 3-го тижня стає позитивною (частіше слабкопозитивною).

У разі приєднання ускладнень з'являються ознаки гострої постгеморагічної анемії при кишковій кровотечі, лейкоцитоз і нейтрофільоз — при перфорації. Інші зміни лабораторних та інструментальних показників відповідають тим органним ускладненням, які можуть виникати при тифо-паратифозних хворобах.

*Специфічну діагностику* зазвичай проводять за допомогою бактеріологічного методу, насамперед посіву крові (гемокультури) на наявність сальмонел черевного тифу і паратифів. Стійка бактеріємія, про яку при цих хворобах свідчить будь-яке підвищення температури тіла, зумовлює можливість виділення збудників. Найчастіше збудників можна виділити на 1-му тижні хвороби, надалі ймовірність їх виявлення в крові зменшується, тому для посіву беруть більшу кількість крові. Для культивування використовують штучні середовища, які містять жовч, тому що саме вона не дає можливості рости іншим бактеріям, а для сальмонел є селективною. Позитивна гемокультура — найнадійніше підтвердження діагнозу. Посів проводять у 10 % жовчний бульйон. Співвідношення об'єму взятої крові й середовища — 1:10. У 1-й тиждень для бактеріологічного дослідження потрібно взяти 10 мл крові з вени, на 2-му — 20 мл, на 3-му — 30 мл і т. д. (тобто кількість крові збільшується). Хоча за даними ВООЗ, виділення тифо-паратифозних збудників із кісткового мозку є більш інформативним — у такий спосіб збудника можна виділити аж до 5-го дня після призначення антибактерійних засобів, однак технічні умови цього дослідження і болючість процедури знижують частоту його застосування. Добрий результат дає бактеріологічний посів зрізу з розеол, але ця методика також є технічно складною та достатньо болючою.

У разі виникнення ускладнень збудника також можна виділити зі спинномозкової і перитонеальної рідини, мезентеріальних лімфатичних вузлів, резектованої кишки, порожнини абсцесу та ін.

Позитивний бактеріологічний посів калу, сечі, жовчі не є підтвердженням гостроти процесу, а дає змогу насамперед діагностувати можливе бактеріоносійство. Посів жовчі, узятої під час дуоденального зондування, можна проводити виключно у період реконвалесценції, тому що у період розпалу хвороби ця діагностична методика може призвести до небажаних ускладнень — кишкової кровотечі, а особливо перфорації.

У провідних країнах світу використовують ПЛР у крові, однак для більшості країн цей метод ще є недоступним.

Серологічний метод можна застосовувати для підтвердження діагнозу із 2-го тижня хвороби; дослідження обов'язково проводять у динаміці з інтервалами 5—7 днів:
- РА (реакція Відаля) — діагностичний титр — не менше ніж 1:200, надалі можливе наростання титру. Є наразі найменш чутливим серед серологічних методів;
- РНГА — більш специфічна, стає позитивною на 6—7-му добу;
- Vi-гемаглютинація — використовується для діагностики бактеріоносійства лише при черевному тифі;
- ІФА — більш чутливий, ніж інші методи дослідження, дає змогу визначати антитіла різних класів (G, M) і прогнозувати імовірність наслідків, зокрема формування бактеріоносійства.

## ЛІКУВАННЯ

При черевному тифі й паратифах провідною є етіотропна терапія. У цих випадках її призначають одразу, як тільки виникне підозра. Проте останніми роками у світі існує проблема мультирезистентності тифо-паратифозних збудників у гіперендемічних регіонах, тому до призначення етіотропного лікування слід ретельно вивчити епідеміологічний анамнез.

Для країн Східної Європи, а також субсахарної Африки, Південної Америки, Близького Сходу ВООЗ рекомендує починати лікування саме із фторхінолонів — препаратів першої лінії. Застосовують ципрофлоксацин або офлоксацин усередину по 0,2—0,4 г 2 рази на добу впродовж 7—14 діб чи пефлоксацин по 0,4 г 2 рази на добу протягом 7—14 діб. У разі виникнення певних ускладнень, тифозного статусу ці препарати можна призначати і парентерально. Як препарати другої лінії (тобто при стійкості або непереносимості препаратів першої лінії) у неускладнених випадках усередину застосовувати азитроміцин по

0,5 г 1 раз у 1-й день, у 2—5-й день по 0,25 г 1 раз чи цефіксим по 0,2 г 2 рази на добу впродовж 14 діб або амоксицилін по 0,75—1,0 г 3 рази на добу протягом 7—10 діб. В ускладнених випадках, при тифозному статусі препаратами другої лінії для цих регіонів ВООЗ рекомендує цефтріаксон по 1—2 г 2 рази на добу або цефотаксим по 2 г 4 рази на добу, або ампіцилін по 1,0—2,0 г кожні 4—6 год парентерально.

Для лікування хворого, що заразився в регіоні з мультирезистентністю тифо-паратифозних збудників (Південна і Східна Азія), де виявлено стійкість до фторхінолонів, ВООЗ рекомендує у неускладнених випадках як препарат першої лінії призначати цефіксим по 0,2 г 2 рази на добу впродовж 14 діб у поєднанні із ципрофлоксацином чи офлоксацином по 0,2—0,4 г 2 рази на добу протягом 7—14 діб, а як препарат другої лінії — азитроміцин по 0,5 г 1 раз на добу всередину впродовж 10 діб. В ускладнених випадках до препаратів першої лінії в цих регіонах включають цефтріаксон по 1—2 г 2 рази на добу або цефотаксим по 2 г 4 рази на добу обов'язково у поєднанні із ципрофлоксацином чи офлоксацином у дозі 0,2—0,4 г 2 рази на добу впродовж 7—14 діб парентерально. Як препарати другої лінії в цьому регіоні рекомендують призначати азтреонам по 1—2 г 3—4 рази на добу або іміпінем (у нашій країні його застосовують разом із циластином) по 0,5—1,0 г кожні 6 год обов'язково у поєднанні із ципрофлоксацином чи офлоксацином у дозі 0,2—0,4 г 2 рази на добу впродовж 14 діб або гатифлоксацином по 0,4 г на добу протягом 7—14 діб, або левофлоксацином по 0,5 г на добу протягом 7—14 діб; усі препарати другої лінії вводять парентерально.

За підозри на резистентність потрібна швидка заміна антибактерійного засобу. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, поява загострення або рецидиву тифо-паратифозної інфекції не потребує заміни антибактерійного препарату, який до цього давав ефект, а спонукає до пошуку інших причин, що призвели до невідповідного перебігу хвороби. Експерти ВООЗ наголошують, що при черевному тифі, а особливо при паратифах, у процесі лікування стійкість до чутливого препарату виникнути не може; це відбувається незалежно від лікування через плазмідну передачу нечутливості, властиву всім кишковим бактеріям.

Патогенетичні заходи є дуже важливими при тифо-паратифозних захворюваннях. Усім хворим призначають суворий ліжковий режим упродовж усього гарячкового періоду і ще 5 днів після нормалізації температури тіла. У разі необачного розширення режиму до цього терміну дуже ймовірним є виникнення таких ускладнень, як колапс, кровотеча, перфорація. Хворий потребує постійного спостереження, догляду (регулярна обробка ротової порожнини, шкіри), при закрепах — застосування препаратів лактулози, очисних клізм. Дієту в разі виразкових уражень шлунково-кишкового тракту призначають із 1-го дня, поступове розширення її можливе лише після нормалізації температури тіла, але не раніше 5-го тижня хвороби (загоєння виразок). Їжа має містити достатню кількість вітамінів, солей калію. Не призначають газовані мінеральні води, настій шипшини, жовчогінні трави.

За наявності у хворих інтоксикації, що в перші дні може навіть посилюватися на тлі вживання антибіотиків, важливе значення має застосування дезінтоксикаційної терапії. Якщо необхідну кількість рідини (до 40 мл/кг на добу) не вдається забезпечити перорально, у тому числі з їжею, можна призначити внутрішньовенні збалансовані полійонні розчини (з метою компенсувати водно-електролітні розлади), глюкозо-сольові суміші, суміші солей та інших вуглеводів, 5—10 % розчини глюкози, реополіглюкін.

Тривале застосування антибіотиків може бути причиною розвитку кандидозу, дисбіозу. Тому протягом усього курсу антибіотикотерапії хворі повинні отримувати флюконазол або інші протигрибкові препарати, засоби, що коригують мікрофлору кишок.

У разі появи кишкової кровотечі терміново призначають холод на живіт, спеціальну дієту, антигеморагічні засоби, за необхідності — переливання еритроцитної, тромбоцитної маси, кріопреципітату. Якщо протягом 2 діб консервативне лікування кишкової кровотечі не дасть ефекту, необхідне хірургічне втручання із зашиванням виразок, що кровоточать. Як правило, ревізії підлягають останні 70 см тонкої кишки, де локалізуються такі виразки. За наявності перфорації лише негайна операція з повноцінною ревізією черевної порожнини може врятувати життя хворому. Протягом цього періоду слід продовжувати антибактерійну терапію.

Згідно з чинними в Україні нормативними документами, зі стаціонару реконвалесцентів виписують на 21-й день нормальної температури тіла. Обов'язково проводять контрольне обстеження перед виписуванням: через 2 дні після відміни антибіотика призначають 3 дні поспіль посіви калу і сечі й одноразово — посів жовчі (білікультура). При негативних результатах цих посівів хворого виписують. Якщо в одному з посівів знову виявляють збудника, проводять повторний курс лікування антибіотиком, до якого збудник чутливий (10—14 днів) із подальшим обстеженням перед виписуванням, як зазначено вище. Реконвалесценти підлягають диспансерному спостереженню протягом 2 років, а реконвалесценти, які належать до декретованих груп (працівники підприємств громадського харчування, харчової промисловості, водопроводу, дитячих дошкільних закладів), — довічно. Порядок обстеження різних категорій реконвалесцентів, допуску їх на роботу регламентують спеціальні інструкції МОЗ України. Бактеріоносії до роботи на підприємствах громадського харчування, у дитячих закладах не допускаються.

Санація бактеріоносіїв — складне, до кінця не вирішене питання. При гострому носійстві показане призначення антибактерійної терапії, хоча хороші результати — скоріше виключення, ніж правило. При хронічному бактеріоносійстві потрібно лікувати супутні хвороби; якщо їх вдається ліквідувати, то можлива й елімінація тифо-паратифозних збудників.

## ПРОФІЛАКТИКА

Найважливішими заходами профілактики тифо-паратифозних захворювань є дотримання особистої гігієни (насамперед чистоти рук), запобігання інфікуванню продуктів харчування, води, предметів побуту, дотримання умов приготування і зберігання їжі. Після госпіталізації хворого в осередку проводять

остаточну дезінфекцію. Встановлюють медичне спостерігання за особами, які контактували із хворим. Профілактична санація контактних осіб не показана. З метою активного виявлення бактеріоносіїв обстежують усіх, хто належить до декретованих груп або наймається на роботу за спеціальностями цих груп, а також осіб, які спілкувалися з хворим в епідемічному осередку. Окрім того, обстеженню підлягають особи із уперше діагностованим хронічним захворюванням печінки, жовчних і сечових шляхів.

За показаннями (найчастіше це спалах тифо-паратифозного захворювання на окремій території, подорож у місцевості, несприятливі щодо цих інфекцій) проводять щеплення. Комплексну парентеральну тривакцину ТАБ (на основі очищеного антигену, проти черевного тифу й обох паратифів) у дозі 0,5 мл підшкірно (триразово з інтервалами між щепленнями 10 днів) уводять особам, старше 2 років, які виїздять на гіперендемічні території, де поширені всі ці інфекції, а також особливим категоріям громадян (військовослужбовцям, працівникам системи ліквідації надзвичайних ситуацій, працівникам лабораторій, які працюють із культурами цих збудників, та ін.). Після щеплення імунітет зберігається до 10 років. На території, де реєструється підвищення захворюваності, ревакцинацію проводять кожні 3 роки. Також проводять щеплення лише проти черевного тифу. Є пероральна, жива атенуйована вакцина, яка призначається особам віком понад 5 років. Наразі ВООЗ кваліфікувала нову кон'юговану вакцину проти черевного тифу з більш тривалим поствакцинальним імунітетом для використання у дітей віком від 6 міс.

Мандрівники в ендемічні країни повинні уникати споживання сирих нечищених фруктів або овочів, які, можливо, були политі брудною водою; крім того, вони мають пити лише переварену воду. Таким особам необхідно зробити щеплення принаймні за тиждень до від'їзду в ендемічні регіони. Оскільки ці вакцини втрачають свою ефективність після кількох років, консультація із фахівцем із медицини подорожей рекомендується, якщо людина виїздить через кілька років після щеплення.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Тифо-паратифозні хвороби — це схожі між собою бактерійні захворювання із фекально-оральним механізмом передачі, спричинювані бактеріями роду Salmonella, що характеризуються первинним ураженням лімфатичного апарату тонкої кишки і клітин СМФ, бактеріємією з розвитком провідних клінічних проявів — гарячки, інтоксикації з переважанням процесів гальмування діяльності нервової системи, розладів вегетативної іннервації й функції кишок, гепатоспленомегалії, характерного висипу.
- Кожного року в світі реєструють до 26 млн випадків черевного тифу і 5 млн випадків паратифів. Щорічно реєструють до 215 тисяч смертей, і більшість із них унаслідок черевного тифу. Найбільше таких випадків реєструють в Індії (980 на 100 тис. населення) й у дельті Меконгу — В'єтнам, Камбоджа (200 на 100 тис. населення).
- У навколишньому середовищі тифо-паратифозні сальмонели відносно стійкі, добре переносять низькі температури протягом кількох місяців і зберігаються в продуктах харчування. S. typhi має особливий антиген вірулентності — Vi-антиген, а збудники паратифів його не містять. Провідним фактором патогенності тифо-паратифозних збудників є ендотоксин. Загальна токсична дія ендотоксину S. typhi виражена сильніше, ніж в інших сальмонел.
- Тифо-паратифозні захворювання належать до антропонозів. Джерелом інфекції є хворий або носій цих бактерій. Хворий виділяє збудників у навколишнє середовище із випорожненнями і сечею. Особливу небезпеку значного поширення цих збудників становлять хронічні бактеріоносії, а особливо діяльність яких пов'язана із продуктами харчування, джерелами водопостачання.
- Механізм передачі інфекції — фекально-оральний. Передача збудників відбувається контактним, водним, аліментарним шляхами, певну роль відіграють мухи. Факторами передачі слугують заражена вода, продукти харчування.
- Сприйнятливість до тифо-паратифозних хвороб загальна. Перенесене захворювання закінчується формуванням тривалого стерильного імунітету. У 3—6 % хворих розвивається хронічне бактеріоносійство з найчастішою локалізацією збудника у жовчному міхурі, нирках, кістковому мозку.
- В інкубаційний період збудник накопичується у лімфатичному апараті кишок. Згодом виникають бактеріємія, ендотоксинемія, що призводить до ураження вегетативної іннервації судин і серця, появи гарячки, ураження ЦНС. Формуються вторинні вогнища в різних органах і системах.
- У тонкій кишці внаслідок патофізіологічних механізмів, пов'язаних із сенсибілізацією до антигенів тифо-паратифозних збудників, розвивається некротичний процес, виникають виразки, які можуть ускладнитися кровотечею та перфорацією.
- Найтиповішими клінічними проявами є постійна тривала гарячка, брадикардія, блідість шкіри, загальмованість нервової діяльності, зміни язика, здуття живота, закрепи, гепатоспленомегалія, поява розеольозного висипу з 5-ї доби на животі й передній поверхні грудної клітки.
- Специфічними ускладненнями тифо-паратифозних інфекцій є кишкова кровотеча і перфорації кишок, що виникають протягом 2—5-го тижня хвороби, частіше на 3-му тижні.
- Клінічний алгоритм діагностики тифо-паратифозних інфекцій: "Якщо гарячку більше 5 діб нічим вагомим пояснити не можна, потрібно у плані обстеження цього хворого передбачити відповідні дослідження на черевний тиф і паратифи".

- У період розпалу цих хвороб у гемограмі характерні лейкопенія, лімфоцитоз, анеозинофілія, тромбоцитопенія.
- Основним у специфічній діагностиці тифо-паратифозних хвороб є бактеріологічний метод, а найкращим способом підтвердження діагнозу — посів крові. Серед серологічних методів найчастіше використовують реакцію Відаля і РНГА з 2-го тижня хвороби.
- Етіотропне лікування є провідним. Вибір препаратів залежить від регіону, де відбулося зараження. В Україні можливе використання фторхінолонів, цефалоспоринів, макролідів; при зараженні в гіперендемічних регіонах застосовують комбінації антибіотиків.
- У профілактиці велике значення мають виявлення джерел інфекції, особливо хронічних бактеріоносіїв, щеплення, дотримання гігієнічних навичок і вжиття протиепідемічних заходів.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення поняття "тифо-паратифозні захворювання".
2. Яка актуальність тифо-паратифозних інфекцій на сучасному етапі?
3. Опишіть етіологію тифо-паратифозних інфекцій.
4. Дайте характеристику джерела інфекції.
5. Назвіть механізми і фактори передачі при цих хворобах.
6. Опишіть сприйнятливість, імунітет і формування бактеріоносійства при тифо-паратифозних захворюваннях.
7. Де в інкубаційний період відбувається накопичення збудника?
8. Укажіть патогенетичні особливості фаз патогенезу тифо-паратифозних інфекцій.
9. Наведіть класифікацію тифо-паратифозних хвороб.
10. Які клінічні особливості типової форми перебігу цих інфекцій?
11. Які клінічні критерії діагностики тифо-паратифозних інфекцій?
12. Який основний клінічний алгоритм діагностики тифо-паратифозних хвороб?
13. Перелічіть ускладнення цих хвороб, основні засади діагностики специфічних ускладнень.
14. Які зміни гемограми характерні для цих хвороб?
15. Назвіть методи специфічної діагностики тифо-паратифозних хвороб.
16. Які особливості лікування тифо-паратифозних інфекцій в Україні?
17. Які особливості лікування цих інфекцій, завезених з інших регіонів?
18. Які особливості патогенетичної терапії при тифо-паратифозних хворобах?
19. Укажіть методи лікування специфічних ускладнень тифо-паратифозних захворювань.
20. Перелічіть основні заходи профілактики черевного тифу і паратифів.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Черевний тиф спричинюють:**
   A. Шигела
   B. Кишкова паличка
   C. Кампілобактер
   D. Сальмонела
   E. Вірус
2. **Який паратиф виникає у людини?**
   A. D
   B. E
   C. B
   D. X
   E. G
3. **Який фактор патогенності є провідним для збудників черевного тифу і паратифів?**
   A. Лецитиназа
   B. Екзотоксин
   C. Гемолізин
   D. Гіалуронідаза
   E. Ендотоксин
4. **Хто є джерелом паратифу А?**
   A. Людина
   B. Собаки
   C. Велика рогата худоба
   D. Кішки
   E. Дикі тварини
5. **Який механізм передачі тифо-паратифозних інфекцій?**
   A. Гемоконтактний
   B. Фекально-оральний
   C. Повітряно-краплинний
   D. Контактний
   E. Трансмісивний
6. **В інкубаційний період збудник черевного тифу накопичується у:**
   A. Печінці
   B. Мезентеріальних лімфатичних вузлах
   C. Бронхо-легеневих лімфатичних вузлах
   D. Ентероцитах
   E. Нирках
7. **Яка гарячка є характерною для типового перебігу черевного тифу?**

A. Гектична

B. Ремітивна

C. Постійна

D. Інтермітивна

E. Субфебрильна

8. **Який характер висипу при тифо-паратифозних інфекціях?**

A. Папульозний

B. Везикульозний

C. Пустульозний

D. Розеольозний

E. Уртикарний

9. **Найкращим для специфічної діагностики тифо-паратифозних інфекцій є посів:**

A. Калу

B. Сечі

C. Слини

D. Поту

E. Крові

10. **Який антибіотик не застосовують для лікування черевного тифу і паратифів?**

A. Ампіцилін

B. Пеніцилін

C. Азитроміцин

D. Цефтріаксон

E. Ципрофлоксацин

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — D; **2** — C; **3** — E; **4** — A; **5** — B; **6** — B; **7** — C; **8** — D; **9** — E; **10** — B.

# ХОЛЕРА

Холера (лат. *cholera*) — гостра інфекційна хвороба, спричинювана холерними вібріонами, яка має фекально-оральний механізм зараження і характеризується розвитком тяжкої діареї, що супроводжується значними порушеннями водно-електролітного балансу, зневодненням організму, розладами гемодинаміки (мал. 9).

## ВСТУП

Згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року, через легкість зараження людей із високою швидкістю поширення хвороби, тяжкий перебіг, високу летальність холера належить до тих інфекційних захворювань, які виявили здатність чинити вагомий вплив на здоров'я населення і можуть швидко поширюватися в міжнародних масштабах; ці захворювання увійшли до переліку подій, які можуть створювати надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я і тому підпадають під регуляцію цими правилами.

Щороку, за оцінками експертів ВООЗ, у світі реєструють до 4 млн випадків захворювання на холеру і до 143 тис. випадків смерті від холери. Наразі останній спалах продовжується в Ємені, де протягом 2017—2021 років захворіло близько 2 млн осіб.

Населення України залучається в епідемічний процес при кожній пандемії. У басейні Чорного, Азовського морів, річки Дніпра стабільно виявляють холерні вібріони Ель-Тор, що свідчить про наявність стійкого природного осередку. У 1991—1996 рр. холеру реєстрували у 14 областях України і м. Севастополі; рівня епідемій захворювання досягало в 1994 р. (845 хворих, летальність — 2,6 %) і 1995 р. (548 випадків, летальність — 1,8 %). Найбільш ураженими були південні й центральні регіони країни.

## ЕТІОЛОГІЯ

Холерний вібріон — грамнегативна бактерія, що має форму зігнутої палички, нагадує кому, завдяки наявності джгутика дуже рухлива; спор і капсул не утворює. Добре культивується на простих і лужних середовищах (1 % пептонна вода, МПБ, лужний агар). Росте за температури 30—40 °С, оптимальною є температура 37 °С. Добре переносить низькі температури і заморожування. Довго зберігає життєздатність у воді; у продуктах харчування за кімнатної температури зберігається протягом 2—5 днів, на поверхні плодів і овочів під дією сонячного світла — 8 год, за низьких температур і в морській воді — 2 тиж. і більше, у кишках річних і морських мешканців — кілька місяців. Під час кип'ятіння холерний вібріон гине протягом 1 хв, малостійкий до висушування і прямого сонячного проміння, дуже чутливий до дії звичайних дезінфекційних засобів.

Холерні вібріони об'єднані у вид Vibrio cholerae. Збудники холери мають типоспецифічний О-антиген (139 серогруп) і груповий джгутиковий Н-антиген (100 серогруп). Холеру в людини спричинюють представники О1 серогрупи (за О-антигеном): V. cholerae біовар cholera (або класичний) та V. cholerae біовар El Tor. Останній відрізняється від класичного вібріона лише тим, що має гемолітичні властивості. У серогрупі О1 розрізняють також три серовари — Огава, Інаба і Гікошима. Останній серовар є перехідним між двома першими, багато хто нині заперечує його існування. Натепер важливе значення у захворюваності людей надають також серогрупі О139 — V. cholerae О139; її представники достовірно спричинюють холеру, їх виділяють від хворих у Південно-Східній Азії з 1992 р. Останніми роками в Африці виділено нові, дуже небезпечні штами, що спричинюють холеру, їх дослідження поки продовжується. Вирізняють і так звані НАГ-вібріони — непатогенні й умовно-патогенні (можуть зумовлювати розвиток холероподібної неепідемічної діареї) V. cholerae, які не належать до серогрупи О1 і не аглютинуються сироваткою до О1. Доведено можливість трансформації холерних вібріонів у НАГ-вібріони, і навпаки.

Збудники холери здатні продукувати екзотоксин (холероген), ендотоксин, що виділяється під час їх загибелі й спричиняє загальнотоксичну і неврогенну



**Мал. 9.** **Все холера винувата.** Павло Федотов (1848)

дію. Крім того, холерний вібріон виробляє токсин III типу, який порушує зворотне всмоктування рідини і солей у нижніх відділах кишок. Додатковими факторами патогенності є їх активна рухливість, здатність до адгезії і ферментоутворення.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Холера — типовий антропоноз. Джерело інфекції — хворі люди, реконвалесценти та вібріоносії, які виділяють холерні вібріони із випорожненнями у навколишнє середовище. Хворі з вираженою клінічною картиною холери в перші дні хвороби виділяють до 10 л випорожнень і блювотних мас, що містять в 1 мл від $10^6$ і більше вібріонів. Особливо епідеміологічно небезпечними для оточення є хворі зі стертою й атиповою клінічною картиною холери, які довго залишаються у колективі. Кількість вібріоносіїв під час спалаху класичної холери сягає 20 %, а при холері Ель-Тор — 50 %. Реконвалесценти після перенесеної хвороби, спричиненої класичним біоваром збудника, можуть виділяти вібріони впродовж 2 міс. Носійство вібріонів Ель-Тор може тривати до 7 років, однак інтенсивність їх виділення менша. Доведено можливість довічного віброносійства.

Механізм зараження — фекально-оральний. Шляхи передачі — водний, аліментарний, контактно-побутовий, провідним є водний. Для зараження людини потрібно $10^3$—$10^6$ бактерій. Інфікування джерела водопостачання може слугувати причиною масових спалахів захворювання. Харчовий спалах обмежується колективом, який уживав інфіковану їжу (рибу, креветки, рис тощо). Для зараження в цьому разі іноді досить $10^3$—$10^4$ збудників. При контактно-побутовому шляху факторами передачі є брудні руки або предмети вжитку. Для інфікування таким способом потрібна дуже велика кількість збудника. Його поширенню сприяють механічні переносники: мухи, таргани та інші комахи. Часто спостерігають поєднання різних факторів і шляхів передачі, які зумовлюють змішані спалахи холери.

В ендемічних регіонах холеру реєструють протягом року, в інших — частіше в період літньо-осіннього сезонного підвищення рівня захворюваності на гострі кишкові інфекції. Сезонність пов'язана з активізацією шляхів і факторів передачі збудника (купання, споживання овочів, фруктів, риби, креветок).

Після захворювання формується нестійкий видоспецифічний антитоксичний імунітет. Повторні випадки захворювання трапляються, особливо в разі зараження іншими штамами збудника. Сприйнятливість до холери сягає 95—100 %. В ендемічних осередках найчастіше хворіють діти, у дорослих унаслідок перенесених раніше епізодів холери є більш-менш стабільний імунітет. На заражених неендемічних територіях хворіють особи молодого і середнього віку (20—40 років). На початку епідемії частіше хворіють люди, які не дотримуються санітарних норм і правил особистої гігієни, а також ті, що страждають на хронічні захворювання травного каналу, алкоголізм. Використання антацидів, блокаторів $H_2$-рецепторів гістаміну, інгібіторів протонної помпи, перенесені операції на шлунку збільшують ризик інфікування холерою і зумовлюють тяжчий перебіг хвороби в результаті зниження кислотності шлункового соку.

## ПАТОГЕНЕЗ

У патогенезі холери можна виділити кілька фаз. *Фаза проникнення* — через рот вібріони потрапляють у шлунок, де частина їх гине у кислому середовищі, а частина, пройшовши цей бар'єр, потрапляє в тонку кишку, де є сприятливе їм лужне середовище.

*Фаза колонізації кишкового епітелію* — завдяки адгезивним властивостям вібріон прикріплюється до мікроворсинок слизової оболонки тонкої кишки і розмножується на їхній поверхні без продуктивного ушкодження епітеліоцитів і розвитку запалення. Вібріони утворюють своєрідні колонії у вигляді блямшок, але водночас у тонкій кишці зберігається значна кількість ентероцитів, що не контактували з холерними вібріонами та їхніми токсинами і продовжують виконувати свої фізіологічні функції.

*Фаза маніфестації клінічних проявів* — холерні вібріони, розмноживши до відповідної концентрації, спричинюють появу клінічної симптоматики. Провідним фактором патогенності, який визначає розвиток діареї, є холероген. Потрапляючи всередину ентероцита, він активує так званий білок G, який регулює синтез аденілатциклази в клітині, унаслідок чого в клітинах підвищується рівень цАМФ — одного із внутрішньоклітинних стимуляторів кишкової секреції. Це посилює секрецію $H_2O$, йонів $Na^+$, $K^+$, $HCO_3^-$, $Cl^-$ та інгібує всмоктування йонів $Na^+$ і $Cl^-$. Крім того, холероген посилює в ентероцитах синтез і метаболізм простагландинів, які також стимулюють кишкову секрецію і підвищують секреторну активність кишок. V. cholerae посилює проникність капілярів тонкої кишки за допомогою ентеротоксину ендотоксинового походження, який збільшує трансепітеліальне перенесення рідини і рухову активність тонкої кишки завдяки стимуляції холінергічних рецепторів у автономних гангліях. Токсин III типу порушує зворотне всмоктування рідини і солей у нижніх відділах кишок. Інші фактори патогенності та продукти життєдіяльності холерних вібріонів лише поліпшують доступ токсинів до рецепторних ділянок слизової оболонки кишки і посилюють їхню дію. Хоча зворотне всмоктування води й електролітів у товстій кишці токсини холерного вібріону не блокують, але цього механізму компенсації недостатньо, і захворювання супроводжується втратою великої кількості рідини з низьким умістом білка й високою концентрацією електролітів і гідрокарбонату. Дефіцит калію зумовлює порушення функції міокарда і ниркових канальців, парез кишок і виникнення судом. Розвиваються позаклітинна ізотонічна дегідратація, гіповолемія зі згущенням крові й порушенням мікроциркуляції. Це призводить до тканинної гіпоксії, метаболічного ацидозу і респіраторного алкалозу, недостатньої функції нирок, печінки, міокарда та інших органів і систем.

На ранньому етапі слизова оболонка тонкої кишки стає набряклою і повнокровною; відзначається гіперсекреція келихоподібних клітин, цитоплазматичні мембрани яких розриваються і секрет потрапляє в просвіт кишки; з'являються поодинокі чи множинні крововиливи. За легкого перебігу ці симптоми не виражені. У таких випадках у стромі слизової оболонки виявляють значне скупчення клітин, серед яких більшість лімфоїдних і плазматичних. З'являються дистрофічні зміни епітелію. На цьому етапі можливе спонтанне (як і внаслідок своєчасного лікування) одужання, проте патологічні зміни можуть прогресувати. Вважати це повноцінним ентеритом, мабуть, не можна через відсутність чітких запальних уражень клітин, за наявності судинних розладів, які й призводять до морфологічних змін. Іноді в деяких джерелах у такому випадку виділяють так званий холерний ентерит, а згодом — і гастроентерит.

Надалі патологічні прояви наростають, епітеліальні клітини вакуолізуються і втрачають мікроворсинки, окремі з них гинуть та десквамуються. Одночасно з'являються серозні або серозно-геморагічні ураження слизової оболонки шлунка. Прогресивне зневоднювання організму в цей період пов'язане не лише з діареєю, а й із блюванням.

В алгіді — останній стадії зневоднювання (від грец. *algos* — холодний) — морфологічні зміни виражені найбільше і найчіткіше. У тонкій кишці визначають різке повнокров'я, набряк, некроз і злущування епітеліальних клітин ворсинок, інфільтрацію слизової оболонки лімфоцитами, плазматичними клітинами, нейтрофілами, а також вогнища крововиливів. Макроскопічні зміни в травному каналі у більшості випадків типові. Петлі тонкої кишки розтягнуті, у просвіті їх міститься велика кількість (3—4 л) безбарвної рідини без запаху; інколи вона забарвлена жовчю, має вигляд рисового відвару. Стінка тонкої кишки, а саме її слизова оболонка, помірно повнокровна. Серозна оболонка тонкої кишки суха, із точковими крововиливами, матова, має рожево-жовте забарвлення. Між петлями тонкої кишки виявляють прозорий липкий слиз, що тягнеться у вигляді ниток.

Зміни, зумовлені значним порушенням обміну, переважно водно-електролітного балансу, проявляються інтенсивним зневоднюванням, вираженістю проявів, які виявляють як під час огляду, так і при патологоанатомічному дослідженні померлого. Трупне заклякання настає швидко і зберігається протягом кількох днів. У результаті цього м'язи різко контуровані ("поза гладіатора"). У міру зникнення трупного заклякання положення трупа може змінюватися, що створює враження його пересування, рухів кінцівок, навіть перевертання. Таке переміщення трупа в просторі наводило раніше панічний страх на родичів померлих і служителів холерних бараків. Вони вважали, що померлих від холери ховають заживо. Це і стало причиною так званих холерних бунтів у минулому столітті. Шкіра, як правило, суха, зморщена, особливо на пальцях кистей ("руки пралі"); унаслідок швидкого трупного заклякання вона іноді нагадує гусячу. Слизові оболонки, підшкірна жирова клітковина, м'язи сухі, причому м'язи набувають темно-червоного відтінку. Кров у венах густа і темна. Серозні оболонки також сухі, вкриті липким прозорим слизом, який тягнеться у вигляді ниток. Зі зневоднюванням пов'язані зміни багатьох внутрішніх органів — селезінки, печінки, жовчного міхура, нирок, міокарда, головного мозку. Селезінка зменшується, капсула її зморщується, фолікули стають атрофічними, відзначається гемосидероз пульпи. У печінці розвиваються дистрофія гепатоцитів і вогнищеві некрози паренхіми; жовчоутворення порушується. Жовчний міхур розтягнутий прозорою світлою жовчю ("біла жовч"): причиною цього, як і в прямій кишці, є дія токсину. У нирках визначають некроз епітелію канальців проксимальних відділів нефрона, тобто зміни, характерні для олігурії або ГНН. У міокарді, головному мозку наявні дистрофічні й некробіотичні зміни.

Вираженої дисемінації холерних вібріонів за межі органів травлення не відбувається. Інколи виявляють короткочасну передсмертну бактеріємію. Можливе також потрапляння збудника в легені інтраканалікулярним шляхом.

Гострий період холери може закінчитися смертю, одужанням або так званим холерним тифоїдом. Це не стадія хвороби, зумовлена сенсибілізацією, як раніше вважали, а ускладнення в результаті приєднання вторинної, переважно бактерійної мікрофлори, особливо стафілококів. У цьому випадку зміни відбуваються не в шлунку і тонкій кишці, а в товстій кишці. У ній розвивається фібринозне, частіше дифтерійне запалення слизової оболонки із сірим чи сірувато-зеленим нашаруванням. Згодом можуть утворюватися виразки. При холерному тифоїді завжди виявляють інфекційний набряк селезінки і дистрофічні зміни паренхіматозних органів.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють:

A00 Холера

A00.0 Холера, спричинена холерним вібріоном 01, biovar cholerae

A00.1 Холера, спричинена холерним вібріоном 01, biovar El Tor

A00.9 Холера, неуточнена. Саме під цим кодом на цьому етапі шифрують випадки холери, спричиненої вібріоном 0139.

Загальноприйнятої клінічної класифікації немає. Іноді виділяють типову й атипову (блискавичну, суху, септичну) клінічні форми.

*Ступінь тяжкості перебігу* пов'язаний зі ступенем зневоднювання. Згідно з рекомендаціями ВООЗ виділяють такі форми:

1. Рання дегідратація (без клінічних ознак).

2. Помірна дегідратація (у хворого виявляють дві або більше таких ознак: достатнє вживання рідини через спрагу; неспокійна поведінка або дратівливість; розправляння шкірної складки менше ніж за 2 с; відчуття м'якості при надавлюванні на очні яблука; помірно сухий язик; знижений діурез; холодні кінцівки).

3. Тяжка дегідратація (характерна наявність більше ніж двох таких ознак: недостатнє вживання рідини або відмова від неї; патологічна сонливість або сплутаність свідомості; період розправляння шкірної складки більше ніж за 2 с; глибоко запалі очі; дуже сухий язик; відсутність сечовиділення; холодні вологі й ціанотичні кінцівки; різка блідість шкіри тулуба; частий слабкий пульс, низький АТ).

Інкубаційний період при холері триває від кількох годин до 5 днів, у середньому 2—3 дні. Клінічна картина залежить від ступеня зневоднювання організму і показників водно-електролітного балансу. Температура тіла зазвичай нормальна або субфебрильна.

При *типовому перебігу* хвороба починається гостро, із проносу. Зрідка протягом кількох годин можливий продромальний період, який характеризується загальною слабкістю, втратою апетиту, запамороченням. Однак частіше хвороба починається раптово, із частих рясних випорожнень. Позиви на дефекацію не супроводжуються болем та тенезмами, що є характерною ознакою хвороби. Протягом перших 2—3 год випорожнення зберігають каловий характер, але швидко втрачають колір, консистенцію і специфічний фекальний запах, стають водянистими, прозорими, із пластівцями слизу, набувають вигляду рисового відвару, можуть мати слабкий запах свіжопатраної риби. Захворювання швидко прогресує. Хворі відчувають дискомфорт у надчеревній ділянці, бурчання, плескіт. Випорожнення стають частішими, більш рясними; за добу їх кількість може становити кілька літрів.

Згодом виникає багаторазове блювання. Воно має свої особливості: з'являється після проносу; нудоти немає; блювання рясне (фонтаном); біль у животі відсутній. Блювотні маси спочатку містять рештки їжі, згодом набувають вигляду типового рисового відвару; іноді в них можна виявити незначну домішку жовчі.

З випорожненнями і блювотними масами втрачається велика кількість рідини й електролітів. Це призводить до зневоднювання організму, метаболічного ацидозу, згущення крові та гемодинамічних розладів, що і зумовлює подальшу клінічну картину холери.

Перебіг хвороби може варіювати від легкого до блискавичного, коли смерть настає вже через кілька годин від її початку.

При стертому перебігу спостерігають одно- або дворазові рідкі випорожнення у невеликій кількості протягом 1—2 днів; забарвлені, зберігають каловий характер. Загальний стан хворого задовільний. Ознак клінічно значущого зневоднювання немає.

У разі легкого перебігу холери діарея триває не більше 2 діб. Блювання відсутнє. Частота випорожнень — 3—5 разів на добу. Випорожнення спочатку мають кашкоподібну консистенцію, згодом набувають водянистого характеру, напівпрозорі, із пластівцями, без запаху. Хворих турбують сухість у роті, спрага. Язик сухий, тургор шкіри збережений. Гемодинамічних розладів немає, зневоднювання помірне. Тривалість хвороби становить 1—2 дні.

При подальшому прогресуванні хвороби частота випорожнень сягає 10 разів на добу і більше, їх об'єм великий, вони мають типовий для холери вигляд рисового відвару. Приєднується багаторазове блювання. З'являються більш виражені клінічні ознаки помірного зневоднювання: поодинокі короткочасні судоми жувальних і литкових м'язів, м'язів кистей, пальців рук, м'язів стоп. Тони серця приглушені, пульс частішає. АТ трохи знижується. Зменшується діурез.

За відсутності лікування з'являються ознаки тяжкого зневоднювання, що має розцінюватися клініцистом як дегідратаційний шок (ДШ). Випорожнення і блювання дуже часті, навіть безперервні. Температура тіла нормальна або субнормальна, може сягати 33,5—35 °С. Шкіра суха, на кистях зморщена ("руки пралі"). Слизові оболонки ротової порожнини сухі, з тріщинами. Голос сиплий. Обличчя набуває характерного для холери вигляду «facies cholerica»: риси загострені, щоки й очі запалі, ціаноз губ, носа, вушних раковин. На обличчі хворого вираз страждання. Розвиваються часті клонічні, а згодом і тонічні судо-

ми м'язів пальців рук, кистей, гомілок, стегон. Унаслідок зменшення ОЦК з'являються гемодинамічні розлади: тахікардія до 120—140 за 1 хв, артеріальна гіпотензія аж до такого АТ, що не визначається, глухість тонів серця, задишка, тахіпное, а також ціаноз слизових оболонок і нігтьових фаланг. Виділення сечі різко зменшується.

Процес продовжує прогресувати — перед самою смертю внаслідок парезу м'язів шлунка і кишок припиняються пронос і блювання. Риси обличчя загострені, очі глибоко запалі, закочені догори, повіки напіввідкриті, навколо очей синюшність (симптом окулярів). Шкіра сіро-синюшна, кінчик носа, вушні раковини, фаланги пальців і губи фіолетового кольору. На обличчі вираз страждання, благання про допомогу. Розвиваються афонія, анурія. Тіло вкривається холодним потом. Зведене судомами тіло нагадує позу боксера або гладіатора (мал. 10). З'являється патологічне дихання Чейна—Стокса, Біота.

Індивідуальна реакція на ентеротоксин і токсин III типу, наявність бактерійних вогнищ в організмі може спричинити розвиток рідкісних *атипових форм* холери — блискавичної, сухої і септичної, які згідно з МКХ-10 належать до *неуточненої холери*.

*Блискавична холера* характеризується стрімким розвитком зневоднювання на тлі значної інтоксикації. Швидко розвиваються дегідратаційний шок, ураження нервової системи, судоми. З перших годин хвороби прогресує ССН: тотальний ціаноз, ниткоподібний пульс, глухість тонів серця, зниження АТ. Хворі помирають протягом однієї доби.

При *сухій холері* із самого початку розвивається парез кишок. У хворих відсутні пронос і блювання. На тлі повного здоров'я з'являється різка загальна слабкість, швидко розвиваються ціаноз, судоми, задишка, колапс. Прогресує ССН і ГДН, що за кілька годин призводить до летального наслідку. Такий варіант хвороби іноді розвивається в ослаблених осіб.

*Септична холера* розвивається внаслідок приєднання вторинної інфекції. На тлі типового перебігу хвороби підвищується температура тіла до 39—40 °С, виникають марення, галюцинації. Свідомість потьмарена. На шкірі з'являється розеольозний висип. Збільшуються печінка і селезінка.

## УСКЛАДНЕННЯ

У разі своєчасно розпочатого лікування холера закінчується повним одужанням. Летальність становить 0,1—1 %. Майже у 90 % хворих розвивається короткочасне вібріоносійство. Прогноз при тяжкій дегідратації дуже несприятливий. За відсутності ефективної терапії хвороба триває 2—3 дні, потім розвивається кома і настає смерть.

Перебіг холери може ускладнюватися розвитком ССН, ГНН, гіпостатичної пневмонії внаслідок тривалого перебування хворого в ліжку і гемодинамічних розладів. Низка ускладнень пов'язана з інфузійною терапією: флебіти, флегмони, абсцеси, ССН (при швидкому введенні розчинів), набряк легень (при надзвичайно великому об'ємі введеної рідини), гіпокаліємія, гіпернатріємія (при недостатньому контролі за рівнем електролітів у крові хворого).



**Мал. 10.** **Вигляд хворої з холерним алгідом**

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-діагностичні критерії:*

— епідеміологічні — перебування в ендемічному щодо холери регіоні; вживання для пиття води з відкритих водойм; контакт із хворими на холеру або із хворими з подібною клінічною картиною; особи з асоціальних груп (безпритульні, алкоголіки);

— клінічні — гострий початок; відсутність гарячки; діарея без болю й позивів, що передує блюванню, випорожнення нагадують рисовий відвар, часті; блювання без нудоти; швидке наростання зневоднювання, оліго- й анурія.

У міру наростання зневоднювання визначають відносний еритроцитоз, лейкоцитоз, тромбоцитопенію; збільшення гематокриту (0,55—0,65); гіпокаліємію, гіпохлоремію, підвищення відносної густини плазми (1,030—1,035), в'язкості крові, ацидоз; сечовий синдром (олігурія, гіперстенурія, протеїнурія, поява в сечі еритроцитів, лейкоцитів, гіалінових і зернистих циліндрів). Сеча має високу відносну густину.

*Специфічна діагностика.* Основним методом підтвердження діагнозу є бактеріологічний. Матеріалом для дослідження можуть бути випорожнення, блювотні маси і жовч, які забирають до початку антибактерійної терапії, а також відрізки тонкої кишки в разі смерті хворого. Матеріал збирають у чистий стерильний посуд або відразу висівають у середовище збагачення (1 % пептонна вода, 1 % пептонна вода з калію телуритом). Доставлений матеріал досліджують не пізніше ніж через 3 год після взяття. Посів здійснюють у рідкі (1 % лужна пептонна вода, середовище Монсура) і щільні (агар Хоттінгера, середовище Оксоїда тощо) поживні середовища. Виділені культури збудника ідентифікують за морфологічними й антигенними властивостями.

Крім класичних методів для діагностики холери використовують прискорені методи:

— метод іммобілізації і мікроаглютинації холерних вібріонів під впливом специфічної протихолерної 01-сироватки. Відповідь отримують через кілька хвилин;

— метод макроаглютинації вібріонів під дією специфічної протихолерної 01-сироватки;

— люмінесцентно-серологічний метод. Відповідь можна отримати через 1,5—2 год від початку дослідження;

— іммобілізація вібріонів під впливом холерних бактеріофагів. Відповідь можна отримати вже через 15—20 хв.

Серологічні методи (РА, РПГА, ІФА) використовують переважно для ретроспективної діагностики.

## ЛІКУВАННЯ

Основним напрямом лікування є регідратаційна терапія. До 80 % пацієнтів можна успішно лікувати, своєчасно призначаючи оральні регідратаційні суміші (ОРС; стандартний пакет ОРС ВООЗ/ЮНІСЕФ або стандартний пакет із рисовою мукою). Це особи з початковою дегідратацією і помірною дегідратацією без блювання. Для хворих із помірною дегідратацією, що супроводжується блюванням, і тяжким ступенем дегідратації потрібна внутрішньовенна регідратація.

*Перший етап регідратації* — первинна регідратація з метою компенсувати наявний водно-електролітний дефіцит на момент початку лікування.

При початковій дегідратації, коли існує ризик її прогресування, застосовують пероральну регідратацію за принципом для дорослих: "пити стільки, скільки їм хочеться". При помірній дегідратації потрібно за 1 год компенсувати втрати води й електролітів. Для цього використовують ОРС, що є збалансованими сумішами, які містять необхідні електроліти, лужні буфери, а при розведенні водою створюють збалансовані полійонні ізотонічні розчини. Останніми роками ВООЗ не рекомендує застосовувати при холері такі ОРС, що містять чистий натрію гідрокарбонат як лужний буфер (ОРС 1-го покоління), а вживати ОРС 2—3-го покоління. У нашій країні стандартні пакети ОРС ВООЗ/ЮНІСЕФ не зареєстровані. ОРС 2-го покоління, дозволена для застосування в Україні для дорослих, — це суміш "Регідрон", «Ре-соль», «Регісол», що містять цитрат як лужний буфер. До вмісту пакетика додають 1 л перевареної води, перед уживанням розчин ретельно перемішують. За першу годину необхідно випити маленькими ковтками близько 500—1000 мл. Коли симптоми дегідратації зменшаться, дозу ОРС знижують; препарат уживають після кожного рідкого випорожнення. Пероральну регідратацію проводять аж до припинення діареї.

*При помірній дегідратації із блюванням, тяжкій дегідратації* застосовують внутрішньовенну регідратацію з урахуванням маси тіла хворого, показників пульсу, АТ, гематокриту, відносної густини плазми крові, КОС, ЦВТ, ОЦК, рівня калію, натрію, хлоридів. У цьому разі первинну регідратацію слід провести за 2—4 год зі швидкістю інфузії 50—100 мл/кг за 1 год. Адекватність лікування контролюють за вищенаведеними показниками. На сьогодні розрахунки об'єму розчинів для регідратації на кшталт формули Філіпса ($V = 4 \cdot 10^3$ (Д — 1,025) Р, де V — об'єм рідини, необхідної для введення (мл), Р — маса тіла хворого (кг), Д — відносна густина плазми хворого, 1,025 — відносна густина плазми крові в нормі) доцільні лише в потужних реанімаційних центрах. При масивних спалахах холери, за відсутності медичних закладів і високоспеціалізованої допомоги допускається емпіричне лікування, як описано вище. В Україні для парентеральної регідратації використовують збалансовані сольові розчини: "Трисоль", "Дисоль", "Ацесоль", розчин Рінгера, розчин Рінгера лактатний, розчин Хартмана, «Стерофундин» тощо. Лише за наявності тяжкої гіпоглікемії допустиме внутрішньовенне введення дорослим певної кількості 5 % розчину глюкози.

Критерії закінчення першого етапу

А. Клінічні:

- потепління шкіри, відновлення її кольору;
- зниження частоти і поліпшення властивостей пульсу;
- нормалізація АТ із незначним збільшенням пульсового АТ;
- виведення хворого із шоку, відновлення діурезу до 40 мл/год.

Б. Лабораторні:

- нормалізація ОЦК (норма — 60—75 мл/кг);
- нормалізація ЦВТ (норма — 80—100 мм вод. ст.);
- відновлення нормальних значень відносної густини плазми (норма — 1,023—1,025).

*Другий етап — компенсаторна регідратація*, яка має за мету компенсацію втрат води й електролітів, що тривають. Корекцію втрат рідини проводять з урахуванням показників гомеостазу, кількості випорожнень і блювотних мас. За необхідності продовження внутрішньовенної регідратації вищеназвані розчини вводять із середньою швидкістю 20—40 мл/кг за 1 год, змінюючи її відповідно до об'єму втрат рідини організмом хворого, який визначають кожні 2—3 год.

Критерії закінчення другого етапу:

- відновлення сечовиділення (діурез має перевищувати об'єм випорожнень);
- поява калових випорожнень;
- припинення блювання.

Після цього хворого переводять на пероральну регідратацію. Об'єм рідини, який він випиває, має бути в 1,5 раза більший, ніж кількість випорожнень і виділюваної сечі.

*Етіотропна терапія.* На сьогодні ВООЗ не рекомендує масове застосування антибіотиків, так як це не впливає на поширення холери і зумовлює посилення резистентності до антибактерійних препаратів. Тому за відсутності помірної і тяжкої дегідратації антибактерійні засоби зазвичай не призначають.

Для прискореного виведення вібріонів з організму при холері із дегідратацією (що достовірно зменшує тривалість діареї) у разі припинення блювання призначають азитроміцин по 1 г або ципрофлоксацин по 1 г, або доксициклін по 0,3 г усередину одноразово. Тривале застосування антибактерійних засобів не вважають доцільним.

Згідно з правилами, що діють в Україні, реконвалесцентів виписують зі стаціонару на 8—10-й день після клінічного одужання за умови наявності трьох негативних результатів бактеріологічного дослідження випорожнень і одноразового дослідження жовчі (порцій В і С). Бактеріологічне дослідження проводять через 24—36 год після відміни антибіотиків протягом 3 днів. Надалі вони потребують диспансерного спостерігання у КІЗ.

## ПРОФІЛАКТИКА

ВООЗ не рекомендує для профілактики холери вживати карантинних заходів і забороняти переміщення людей і товарів. Окремі випадки виникнення холери, пов'язані з імпортованими продуктами харчування, стосувалися продуктів харчування, що належали окремим особам, які здійснювали поїздки. Отже, накладення обмежень на імпорт продуктів харчування, вироблених відповідно до належної практики виробництва, на підставі одного лише факту, що в певній країні є епідемія холери або в цій державі холера є ендемічною хворобою, необґрунтоване. Країнам, що межують із регіонами, охопленими холерою, настійно рекомендується посилити епідеміологічний нагляд і національну готовність до швидкого виявлення спалахів холери, прийняття відповідних заходів у випадку міжнародного поширення цієї хвороби. Крім того, особам, які здійснюють поїздки, та окремим спільнотам потрібно надавати інформацію про потенційну небезпеку і симптоми холери, запобіжні заходи, яких необхідно дотримуватися, і про те, коли і куди слід повідомляти про випадки захворювання.

Відразу після виявлення спалаху хвороби звичайна стратегія втручання має бути спрямована на зниження смертності шляхом забезпечення швидкого доступу до лікування й обмеження поширення хвороби знезараженням води, створення належної санітарії та проведення активної санітарної освіти з метою поліпшити гігієну і безпечну обробку продуктів харчування в окремих спільнотах, що є вирішальними чинниками у зниженні захворюваності на холеру.

Наразі існують кваліфіковані ВООЗ пероральні вакцини проти холери: Dukoral®, Shanchol ™ та Euvichol-Plus®. Всі три вакцини потребують двох доз для повного захисту. За рекомендаціями ВООЗ, у регіонах, де холера є ендемічною, а також у регіонах, де існує загроза виникнення спалахів хвороби, імунізацію цільноклітинними вбитими вакцинами проти холери необхідно проводити у поєднанні із зазвичай рекомендованими контрольними заходами. Вакцини забезпечують короткочасний захист у тому разі, якщо вживають таких довготривалих заходів, як поліпшення якості води і санітарії. Під час проведення щеплень необхідно охоплювати групи населення, які живуть у регіонах високого ризику. Вакцинація не повинна перешкоджати вжиттю інших заходів щодо профілактики епідемій холери. ВООЗ ніколи не рекомендувала використання парентеральної протихолерної вакцини через низький захисний ефект і часті тяжкі побічні реакції. Сьогодні жодна країна світу не вимагає для в'їзду на її територію свідоцтво про вакцинацію проти холери.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Холера належить до тих інфекційних захворювань, які суттєво впливають на здоров'я населення і можуть швидко поширюватися в міжнародних масштабах; ці захворювання увійшли до переліку подій, які можуть створювати надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я і тому підпадають під регуляцію Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року.
- Холера — гостра інфекційна хвороба, спричинювана холерними вібріонами, яка має фекально-оральний механізм зараження і характеризується клінічною картиною діарейного синдрому з частою можливістю виникнення тяжкого зневоднювання організму і розладів гемодинаміки. За оцінками експертів ВООЗ, у світі щороку реєструють до 4 млн випадків захворювання на холеру і до 143 тис. випадків смерті від неї.
- Холера — типовий антропоноз.
- До найважливіших факторів передачі збудника належать інфіковані вода, продукти харчування (переважно молоко і риба), брудні руки, а також мухи. Найчастіше зараження відбувається через воду.
- Розрізняють водні, аліментарні та контактно-побутові спалахи інфекції.
- Характерними клінічними проявами холери є діарея без больових відчуттів; рясні випорожнення, що нагадують рисовий відвар, приєднання блювання після розвитку діареї, без нудоти; нормальна температура тіла.
- При зневоднюванні з'являються ознаки, зумовлені позаклітинними ізотонічними втратами рідини, насамперед це зменшення швидкості розправлення шкірної складки, загострення рис обличчя, зміна голосу аж до афонії.
- Діагностика холери ґрунтується на результатах бактеріологічного дослідження випорожнень, блювотних мас.
- У лікуванні холери основним напрямом є регідратація. До 80 % випадків захворювання можна успішно лікувати ОРС. При парентеральній регідратації використовують полійонні збалансовані розчини.
- До ефективних заходів боротьби з холерою належать знезараження води і забезпечення засобів санітарії, що мають вирішальне значення для зниження захворюваності на холеру.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте характеристику збудника холери.
2. Яка епідеміологія холери?
3. Опишіть патогенез захворювання і патоморфологічні зміни.
4. Перерахуйте клінічні форми холери.
5. Опишіть клінічну картину захворювання.
6. Які клінічні критерії діагностики холери?
7. Схарактеризуйте методи лабораторної діагностики холери.
8. Укажіть принципи пероральної регідратації при холері.
9. Назвіть принципи парентеральної регідратаційної терапії при холері.
10. Перерахуйте препарати для етіотропного лікування, рекомендовані для застосування при цьому захворюванні.

11. Які правила виписування зі стаціонару?
12. Яких профілактичних заходів уживають в осередку холери?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Холера належить до:**
   A. Інфекцій товстої кишки
   B. Кров'яних інфекцій
   C. Кишкових інфекцій
   D. Вірусних діарей
   E. Харчових отруєнь
2. **Який механізм передачі інфекції при холері?**
   A. Повітряно-краплинний
   B. Фекально-оральний
   C. Трансмісивний
   D. Контактний
   E. Вертикальний
3. **Яке дослідження є основним у підтвердженні діагнозу холери?**
   A. Гемограма
   B. Бактеріологічне
   C. Серологічне
   D. Вірусологічне
   E. Бактеріоскопічне
4. **Джерелом інфекції при холері є:**
   A. Продукти харчування
   B. Хвора людина і вібріоносій
   C. Вода
   D. Травоїдні тварини
   E. Консервовані продукти
5. **Тяжкість перебігу холери залежить від:**
   A. Ступеня зневоднювання
   B. Дози токсину
   C. Продукту, що містить токсин
   D. Стану нервової системи
   E. Рівня гарячки
6. **Що є пусковим механізмом у патогенезі холери?**
   A. Токсин, здатний пригнічувати тканинне дихання
   B. Ураження токсином біохімічних процесів в ентероцитах
   C. Ураження токсином серцево-судинної системи
   D. Проникнення збудника з кишок в органи і тканини
   E. Ураження токсином адренергічних відділів нервової системи
7. **Який патологічний стан розвивається внаслідок профузної діареї та блювання при холері?**
   A. Дегідратаційний шок
   B. Анафілактичний шок
   C. Інфекційно-токсичний шок
   D. Геморагічний шок
   E. Кардіогенний шок
8. **Який препарат найкраще застосовувати для парентеральної регідратації при холері?**
   A. Регідрон
   B. Ізотонічний розчин натрію хлориду
   C. Трисоль
   D. 5 % розчин глюкози
   E. Желатиноль
9. **Який препарат застосовують для етіотропної терапії при холері?**
   A. Феноксиметилпеніцилін
   B. Хінін
   C. Хінгамін
   D. Мебендазол
   E. Азитроміцин
10. **Для пероральної регідратації показаний:**
    A. Регідрон
    B. Желатиноль
    C. Трисоль
    D. Ацесоль
    E. Дисоль

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** — C; **2** — B; **3** — B; **4** — B; **5** — A; **6** — B; **7** — A; **8** — C; **9** — E; **10** — A.

# САЛЬМОНЕЛЬОЗ

Сальмонельоз (лат. *salmonellosis*) — гостра інфекційна хвороба із фекально-оральним механізмом передачі, яка належить до групи зоонозів, що спричинюється бактеріями роду Salmonella і характеризується переважним ураженням травного каналу, розвитком інтоксикації та зневоднювання організму, а іноді й сепсису та утворенням гнояків у різних органах і тканинах.

Сальмонельоз становить серйозну медичну і соціальну проблему. Насамперед це зумовлено значним його поширенням, часто тяжким перебігом, особливо в дітей раннього віку й осіб похилого віку, можливістю хронізації процесу. Сальмонельоз може спричинити виникнення чи загострення інших хронічних захворювань. Епідемічну ситуацію щодо цієї недуги у більшості країн світу і в Україні на сьогодні оцінюють як несприятливу з тенденцією до погіршання. Вважають, що захворюваність у 10—100 разів перевищує кількість виявлених і бактеріологічно підтверджених випадків. У європейських країнах, за даними ВООЗ, за рік розвивається близько 1 млн

випадків сальмонельозу, пов'язаного з уживанням продуктів, контамінованих S. enteritidis. У США реєструють від 140 до 160 тис. випадків сальмонельозу на рік. У Німеччині побутує думка, що щорічно кожний 5-й житель країни хворіє на сальмонельоз. Цьому сприяють розширення мережі громадського харчування, порушення технології приготування і зберігання харчових продуктів, недотримання правил особистої гігієни і низький рівень санітарної культури окремих верств населення. Сальмонели, переважно S. typhimurium, здатні спричинювати внутрішньолікарняні (нозокоміальні) захворювання. Крім ураження органів травлення збудники можуть зумовити розвиток сепсису, особливо за наявності вродженого чи набутого імунодефіциту (септикопіємічний перебіг сальмонельозу — це ВІЛ-індикаторне захворювання), з утворенням гноякив у різних органах і тканинах.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудниками сальмонельозу є бактерії роду Salmonella, родини Enterobacteriaceae. Згідно з міжнародною мікробіологічною класифікацією (Л. Ле Мінор і М. Попофф, 1987, 2002), яку використовує більшість мікробіологів світу, у цьому роді існує два види — Salmonella enterica і S. bongori, які мають численні підвиди (наприклад, S. enterica enterica), а ще й серовари (choleraesuis, enteritidis, tiphimurium та ін.). На сьогодні виділено понад 2560 різних сероварів, що різняться за О- і Н-антигенами. О-антиген соматичний, термостабільний, Н-антиген джгутиковий, термолабільний. Деякі серовари сальмонел мають ще й К-антиген (капсульний), М-антиген (слизовий) та ін. Антигенна структура збудника є основою класифікації за схемою Кауфмана—Вайта, яку нині Центр із вивчення сальмонел об'єднує із вищезгаданою класифікацією Ле Мінора—Попоффа. За відмінностями О-антигенів виділяють серогрупи A, B, C, D, E та ін. Усередині кожної групи за особливостями будови Н-антигенів розрізняють сероваріанти (серовари). У бактерій О-антигени можуть змінюватися, що призводить до трансформації одного серовару в інший. Сальмонелам властива фазова конверсія — зміна О-антигенів конвертувальним фагом. Унаслідок схожості окремих О-антигенів можливі перехресні серологічні реакції сальмонел між собою та іншими бактеріями родини Enterobacteriaceae. Серовари сальмонел мають найрізноманітніші назви: це назви хвороб, спричинюваних ними, назви тварин, від яких їх виділили, назви країн чи міст, де їх виділили, тощо. Хоча кількість відкритих сероварів щороку збільшується, однак до 70 % захворювань спричиняють 10—12 домінантних. В Україні натепер переважають S. enteritidis, S. typhimurium, S. cholerae suis, S. newport, S. haifa, S. anatum, S. derby.

Сальмонели — дрібні грамнегативні палички із заокругленими кінцями, спор і капсул не утворюють. Більшість бактерій рухливі, оскільки по всій їхній поверхні розташовані джгутики (перетрихи). Продукують екзотоксини, зокрема ентеротоксини (термолабільний і термостабільний), цитотоксин, мають особливу білкову систему, що спричинює в ентероцитах так званий III тип секреції. При руйнуванні сальмонели виділяють ендотоксин (ліпополісахаридний комплекс). Бактерії здатні до внутрішньоклітинного паразитування. Добре ростуть на простих поживних середовищах (Ендо, Плоскірєва, вісмут-сульфіт агар) за температури від 6 до 46 °С (оптимальною є температура 35—37 °С).

Сальмонели досить стійкі до дії фізичних і хімічних чинників навколишнього середовища. Вони можуть зберігати життєздатність у воді до 3 міс., у кормах тварин — до 1,5 року, у м'ясі та яйцях — до 7 міс., у заморожених продуктах, висохлих випорожненнях — до 2 років. У молочних і готових м'ясних продуктах сальмонели здатні розмножуватися. Бактерії стійкі до соління, копчення. Для їх знищення необхідна тривала термічна обробка продуктів харчування. Так, щоб знищити сальмонел у шматку м'яса масою 0,4 кг, його потрібно варити щонайменше 2,5 год.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом збудника найчастіше є велика рогата худоба, свині, вівці, коні, свійська водоплавна птиця, кури, у кишках яких можуть міститися різні серовари сальмонел. Нерідко сальмонелами забруднюються яйця птахів, особливо водоплавних. Узагалі сальмонелами заражені всі ссавці та птахи, їх виявляють й у земноводних (жаб, ящірок, вужів і змій), риб, раків, крабів та ін. Тварини можуть виділяти збудника з калом, сечею, молоком, слиною, слизом із носа, при цьому будучи бактеріоносіями або ж клінічно хворими. Бактеріоносійство часом триває багато місяців і навіть років. Рідше джерелом збудника є хворі на сальмонельоз люди або здорові бактеріоносії. Найбільшу небезпеку становлять хворі з легкими і стертими формами хвороби, а також бактеріоносії, які працюють у сфері громадського харчування, у дитячих дошкільних і лікувальних закладах, пологових будинках.

Механізм передачі збудника — фекально-оральний. Зараження відбувається аліментарним, водним і побутовим шляхами. Механічно переносити сальмонели можуть мухи, таргани. У 96—98 % випадків інфікування пов'язане з уживанням контамінованої сальмонелами їжі. У продуктах харчування, особливо в напівфабрикатах, сальмонели не лише зберігаються, а й швидко розмножуються. За ризиком контамінації сальмонелами їх розташовують так: м'ясо і вироби з нього, риба і морепродукти, яйця і вироби з них, молоко і молокопродукти, овочі та фрукти. Епідеміологічна небезпека м'яса різко зростає в разі його подрібнення (фарш) і зберігання м'ясних страв у теплі. Зараження м'яса сальмонелами може відбуватися ще за життя тварини чи під час і після забою, на етапах зберігання, транспортування, кулінарної обробки і реалізації. Дуже небезпечні гусячі й качині яйця, які можуть інфікуватися як при формуванні в яйцеводах птахів, так і через шкаралупу. Зараз почастішали випадки зараження курячих яєць, особливо S. enteritidis. Побутує думка, що 20 % курячих яєць у розвинених країнах заражені сальмонелами. Цих збудників виявляють і в яєчному порошку. У 1994 р. в США відбувся спалах сальмонельозу, причиною якого стало заражене морозиво, яке, своєю чергою, було

виготовлене з контамінованих яєць. Цей спалах охопив 224 тис. осіб.

Вода у поширенні сальмонельозу відіграє незначну роль. Реальну епідеміологічну й епізоотичну небезпеку становить вода відкритих водойм, яка інтенсивно забруднюється неочищеними стічними водами тваринницьких ферм, пташників, боєнь, м'ясокомбінатів тощо.

Контактно-побутовий шлях зараження реєструють переважно серед дітей раннього віку, осіб похилого і старечого віку й дуже ослаблених пацієнтів; часто призводить до внутрішньолікарняних спалахів хвороби, здебільшого у дитячих стаціонарах різного профілю, гематологічних, психіатричних, геріатричних, хірургічних, реанімаційних відділеннях, пологових будинках, відділеннях для недоношених. У цих випадках сальмонели поширюються через руки матерів, медичного персоналу, іграшки, предмети догляду за дітьми, посуд, сповивальні столи, постільну білизну, медичну апаратуру.

Сальмонельоз поширений повсюдно, захворюваність доволі висока. Хвороба може розвиватися у вигляді спорадичних випадків і епідемічних спалахів. Сальмонельоз реєструють протягом року, проте влітку частіше, що зумовлено погіршанням умов зберігання продуктів харчування, збільшенням кількості мух. Можливе й осіннє підвищення захворюваності у зв'язку з масовим забоєм худоби. Епідеміологічними особливостями сальмонельозу також є раптовість і масовість захворювання, однак частіше реєструють спорадичні випадки.

Внутрішньолікарняні спалахи спричинюють здебільшого полірезистентні до антибіотиків S. typhimurium. Для нозокоміального сальмонельозу характерні поступове поширення і повільне вщухання спалахів у великих лікарнях, середня тривалість яких становить близько 1 міс. Високу частоту бактеріоносійства виявляють серед дорослих, які спілкувалися із хворими дітьми. Вважають, що в основі формування госпітальних штамів сальмонел лежить відбір найбільш вірулентних клітин із гетерогенної популяції мікроорганізмів при взаємодії з неоднорідною за імунним статусом популяцією людей.

На сальмонельоз хворіють особи всіх вікових груп, але серед дітей перших років життя захворюваність найвища. Провокувальними чинниками є фонові захворювання, насамперед травної системи, тривале застосування антибіотиків, а також імунодефіцитні стани (ВІЛ-інфекція, онкологічні, гематологічні захворювання тощо). У містах захворюваність вища, ніж у селах. Серед професійних груп частіше хворіють особи, пов'язані з виробництвом, переробкою і реалізацією продуктів птахівництва і тваринництва. Після перенесеного захворювання формується серовароспецифічний нетривалий імунітет.

## ПАТОГЕНЕЗ

Механізми патологічного процесу при сальмонельозі складні й остаточно не з'ясовані. Для виникнення хвороби необхідною умовою є потрапляння живих сальмонел та їхніх токсинів у травний канал. Установлено, що для здорової людини кількість бактерій має становити не менше ніж 1 млн. Окрім того, потрібні такі умови: достатня вірулентність та інфікувальна доза збудника, з одного боку, і знижена резистентність макроорганізму — з іншого. Тяжчий перебіг сальмонельозу спостерігають в осіб зі зниженою кислотоутворювальною функцією шлунка, хронічними захворюваннями травної системи, дисбіозом кишок, гіповітамінозом, імунодефіцитом. Частина сальмонел, що потрапили в організм, гинуть у шлунку і дванадцятипалій кишці під дією шлункового соку й жовчі, інші руйнуються в дистальних відділах тонкої кишки. При цьому вивільняється ендотоксин, який спричинює виникнення місцевих (біль у надчеревній ділянці, нудота, блювання) і загальних (підвищення температури тіла, інтоксикація) проявів хвороби.

Патогенність сальмонел зумовлена їх здатністю до адгезії, колонізації, інвазії, токсиноутворення (ендотоксин, ентеротоксини, цитотоксин); відсутністю порушень внутрішньої білкової системи "III типу секреції"; стійкістю до гуморальних і клітинних механізмів захисту хазяїна (завдяки наявності білків зовнішньої мембрани та О-антигену). В адгезії важливу роль відіграють пілі (фімбрії), особливі фібрили, джгутики й ендотоксиновий комплекс. Сальмонели колонізують поверхню епітелію тонкої кишки і проникають в епітеліоцити, не руйнуючи клітинну мембрану. У разі потрапляння у власну пластинку слизової оболонки кишки їх захоплюють нейтрофіли, клітини СМФ. Розвивається запальна реакція з акумулюванням гістаміну, серотоніну, кінінів та інших біологічно активних речовин. Пізніше виникають дегенеративні зміни, некроз, десквамація епітелію слизової оболонки. Одночасно нейтрофіли виділяють фактор мобілізації макрофагів; останні захоплюють сальмонел. У макрофагах сальмонели можуть розмножуватися, проте частина їх гине з вивільненням ендотоксину, який підвищує проникність клітинних мембран, уражує нервово-м'язовий апарат кишок.

По лімфатичних шляхах бактерії потрапляють у кров. Бактеріємія при сальмонельозі трапляється дуже часто, навіть при ентериті. Під час бактеріємії і наступної фіксації у клітинах СМФ сальмонели руйнуються, і ендотоксин потрапляє у кров. Його ліпополісахаридний комплекс зумовлює пірогенну реакцію, загальну інтоксикацію, негативно впливає на судини, надниркові залози, ЦНС й вегетативну нервову систему, лейкоцити і тромбоцити, унаслідок чого можливі розлади гемоциркуляції, колапс, ІТШ. Токсини сальмонел здатні активувати синтез низки біологічно активних речовин, ферментативну і неферментативну трансформацію арахідонової кислоти у простагландини, спричинювати активацію вільнорадикальної деструкції клітин. При бактеріємії і токсинемії в організмі утворюється велика кількість вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів. Вільні радикали спричинюють лізис клітинних мембран, інактивують протеази, фрагментують нуклеїнові кислоти, розщеплюють основну речовину сполучної тканини — гіалуронову кислоту, а також колаген. Активація перекисного окиснення ліпідів зумовлює деструктивні зміни цитоплазматичних та інших мембран, порушення транспортування йонів, пригнічення реплікації ДНК, синтезу білка, зменшення у мікросомах печінки рівня цитохрому Р-450.

Під впливом особливої білкової системи та ентеротоксину сальмонел у слизовій оболонці тонкої кишки активуються аденілатциклаза і гуанілатциклаза, що призводить до збільшення кількості біологічно активних речовин, насамперед цАМФ, цГМФ, простагландинів та ін. Це зумовлює виділення у просвіт кишки великої кількості води з розчиненими у ній мінеральними речовинами, які хворий втрачає під час блювання і дефекації. Підвищення проникності мембран кишкового епітелію є основною причиною розвитку водно-електролітних розладів при сальмонельозі.

Значні втрати рідини призводять до зменшення ОЦП, зниження АТ і розвитку гіпоксії. Підвищуються в'язкість крові, відносна густина плазми, виникають гіпокаліємія і гіпонатріємія. Гіпоксія крові, у свою чергу, супроводжується порушенням метаболізму в тканинах і розвитком ацидозу. Згодом унаслідок порушення обміну речовин у крові підвищується рівень недоокиснених продуктів, гістаміноподібних та інших біологічно активних речовин, що призводить до посилення інтоксикації. Гіпоксія, порушення водно-електролітного балансу і ниркового кровотоку, а також зміни мікроциркуляції, зумовлені розладами кровообігу в поєднанні зі зниженням концентрації калію, натрію, хлору в плазмі крові, можуть спричинити гостру функціональну недостатність багатьох систем організму і розвиток дегідратаційного шоку.

Виникнення генералізованих форм сальмонельозу пов'язане з високою вірулентністю збудника і/або різким зниженням захисних сил організму хворого та нездатністю локалізувати патологічний процес. При цьому накопичення й розмноження сальмонел відбувається у внутрішніх органах і лімфатичних вузлах, звідки бактерії багаторазово потрапляють у кров, і хвороба перебігає за тифоподібним варіантом або розвивається сепсис з утворенням вторинних гнійних вогнищ. Інфекційний процес набуває ациклічного характеру. Факторами ризику тривалої бактеріємії, діареї і виникнення септичної форми сальмонельозу є ВІЛ-інфекція та інші імунодефіцитні стани.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10, у класі "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", підкласі "Кишкові інфекційні хвороби" інші сальмонельозні інфекції (маючи на увазі ті, які не спричиняють черевний тиф або паратифи) об'єднують під кодом А02. Усередині цього коду також виділяють:

- А02.0 Сальмонельозний ентерит
- А02.1 Сальмонельозний сепсис
- А02.2 Локалізовані сальмонельозні інфекції
  - М01.3 Сальмонельозний артрит
  - G01 Сальмонельозний менінгіт
  - М90.2 Сальмонельозний остеомієліт
  - J17.0 Сальмонельозна пневмонія
  - N16.0 Сальмонельозний нефрит
- А02.8 Інші уточнені сальмонельозні інфекції
- А02.9 Сальмонельозна інфекція, неуточнена

Інкубаційний період триває від 2–6 год до 2–3 діб. При нозокоміальному сальмонельозі він може подовжуватися до 7 діб.

*Сальмонельозний ентерит* виникає найчастіше – у 72–97 % хворих. У типових випадках проявляється інтоксикаційним синдромом, ураженням травного каналу й ознаками зневоднювання організму. Початок захворювання гострий, симптоми інтоксикації виникають раніше, ніж диспепсичні розлади. Після короткого періоду дискомфорту (відчуття нездужання, здуття і гурчання в животі) з'являються озноб зі швидким підвищенням температури тіла, головний біль, запаморочення, загальна слабкість, ломота в тілі (більше в суглобах і попереку). У наступні години або наприкінці 1-ї доби приєднуються нудота, блювання, біль у животі. Симптоми інтоксикації максимально розвиваються протягом 1–2 діб. Висота і тривалість гарячки, як правило, відповідають тяжкості хвороби. Гарячка частіше послаблювального типу, у тяжкохворих – постійного чи неправильного, супроводжується сильними повторним ознобом і потовиділенням.

Біль у животі гострий, постійний або переймистий, локалізується здебільшого в надчеревній, клубово-сліпокишковій і пупковій ділянках (так званий сальмонельозний трикутник), посилюється перед блюванням і дефекацією. Блювання переважно багаторазове, на початку – рештками їжі, а далі блювотні маси стають водянистими, зеленкуватими; після блювання біль слабшає. При тяжкому перебігу хвороби блювання може тривати кілька діб. Пронос починається пізніше, ніж блювання. Випорожнення рясні, смердючі, досить швидко стають водянистими, з домішкою слизу і зеленкуватим відтінком, часто нагадують жабуриння або жаб'ячу ікру.

Повторне рясне блювання і часті випорожнення рідкої консистенції зумовлюють розвиток помірного чи тяжкого зневоднювання організму за градацією ВООЗ. Хворих турбують сухість у роті, спрага, наростання м'язової слабкості, судоми литкових м'язів. Під час огляду привертає увагу блідість обличчя; зрідка воно буває червоним, з ін'єкцією судин склер і кон'юнктив. Еластичність шкіри, тургор м'яких тканин знижені. Слизові оболонки губ і ротової порожнини сухі, на губах нерідко з'являється герпетичний висип. Пульс частий, АТ знижений. Тони серця приглушені. Можуть виникати екстрасистолія, систолічний шум на верхівці. Живіт здутий, під час пальпації болючий, гурчить. У третини хворих збільшена печінка, у 20–25 % – селезінка.

У деяких випадках до типового ентериту пізніше приєднуються симптоми коліту. Біль із верхніх відділів живота переміщається в ліву здухвинну ділянку, виникає частіше перед дефекацією. Характерним є відчуття неповного випорожнення після дефекації; можливі несправжні позиви на дефекацію та тенезми. Випорожнення спочатку рясні, пінисті, згодом стають мізерними, містять домішки слизу і крові, у тяжких випадках стають безкаловими. Сигмоподібна кишка ущільнена, різко спазмована і болюча. Ознаки зневоднювання майже відсутні. Іноді (2–10 % випадків) сальмонельоз характеризується помірною загальною інтоксикацією, неприємним дискомфортом і болем у надчеревній ділянці. Нудота і блювання короткочасні, проносу немає.

*Сальмонельозний сепсис* реєструють рідко (до 2 % випадків). Він починається гостро з ознобу, підвищення температури тіла і симптомів гастроентериту. Через 1–2 доби останні вщухають, а гарячка й озна-

ки інтоксикації наростають, як при черевному тифі. Серед скарг домінують головний біль, загальна слабість, порушення формули сну. Можуть спостерігатися закладення носа, покашлювання, герпетичний висип на губах і крилах носа, гіперемія обличчя. Згодом обличчя стає блідим, язик — "черевнотифозним", з'являються артеріальна гіпотензія, відносна брадикардія, здуття живота, збільшення печінки і селезінки. У третини хворих на 10—14-у добу виникає мізерний розеольозний висип на бічних поверхнях грудей і тулубі. У 50 % хворих у перші дні хвороби виявляють гіперемію обличчя, ін'єкцію судин склер, у третини — кон'юнктивіт. Іноді подібні ураження можуть не супроводжуватися симптомами гастроентериту; у цьому випадку гарячка триваліша.

В осіб з імунодефіцитним станом, тяжкими супутніми хворобами (ВІЛ-інфекція, злоякісні пухлини, декомпенсований цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність тощо) сальмонельозний сепсис починається гостро з ознобу, підвищення температури тіла, рідше — після нетривалих симптомів гастроентериту. Через кілька днів формується клінічна картина типового сепсису — сильний озноб, гарячка, виражена пітливість, головний біль, безсоння, можливий геморагічний висип; печінка і селезінка збільшені, згодом можна виявити численні гнояки в різних органах (легені, плевра, ендокард, мозкові оболони та ін.).

Іноді органні ураження розвиваються без видимої бактеріємії, що становить суть *локалізованих сальмонельозних інфекцій*. Зазвичай у таких хворих виявляють ознаки ураження нирок, селезінки, кісток, легень та ін. Нозокоміальний сальмонельоз перебігає у вигляді локалізованих інфекцій або сепсису.

*Бактеріоносійство* (або субклінічний перебіг) належить до групи "Інші уточнені сальмонельозні інфекції" й може бути гострим, якщо виділення сальмонел після клінічного одужання триває менше ніж 3 міс., і хронічним — понад 3 міс. Про транзиторне бактеріоносійство говорять лише при одноразовому виділенні сальмонел із випорожнень, за відсутності будь-яких проявів хвороби зараз і протягом попередніх 3 міс., а також за негативних результатів серологічних реакцій у динаміці.

Сальмонельоз може супроводжувати інші хвороби (нозопаразитизм). У цих випадках можливе погіршання стану хворого; часом клінічні прояви сальмонельозу відсутні.

## УСКЛАДНЕННЯ

Після перенесеного сальмонельозу не завжди настає повне одужання. У третини хворих спостерігають залишкові симптоми у вигляді розладів функції травного каналу (печія, відрижка, зниження апетиту, біль у животі, метеоризм тощо). Ці порушення можуть виникати відразу після вщухання основних клінічних проявів сальмонельозу чи, частіше, через 2—3 тиж. після стаціонарного лікування і недотримання реконвалесцентом належних дієти і режиму. У певної частки перехворілих на сальмонельоз згодом можуть розвиватися хронічний гастрит, ентероколіт, холецистит, панкреатит чи навіть неспецифічний виразковий коліт.

Ускладнення при сальмонельозі численні й досить різноманітні — ІТШ, ДШ, колапс, ГНН, гостре порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда, отит, ендо- і міокардит, тромбоз мезентеріальних судин. Вони розвиваються переважно в дітей першого року життя, осіб похилого віку, а також у разі пізньої госпіталізації хворого, тяжкого перебігу чи рецидиву хвороби, за наявності тяжкої фонової патології, вираженого імунодефіциту.

Прогноз при сальмонельозному ентериті сприятливий, однак у немовлят й осіб похилого віку може мати тяжкий перебіг; при сальмонельозному сепсисі — украй несприятливий у разі розвитку ІТШ, виникнення гнояків.

## ДІАГНОСТИКА

Сальмонельоз розпізнають на підставі характерних *клініко-епідеміологічних критеріїв*. Слід ураховувати, що сальмонельозний ентерит починається гостро і вже через 10—12 год сягає максимальних проявів. Вагомими є свідчення про груповий характер захворювань та їх зв'язок з уживанням недоброякісних продуктів харчування або страв, що були приготовлені з порушенням санітарно-гігієнічних вимог; частіше це м'ясо, холодець, яйця тощо.

У периферичній крові виявляють нейтрофільний лейкоцитоз зі зрушенням формули вліво, анеозинофілію, токсичну зернистість нейтрофілів. ШОЕ зазвичай не змінюється. Копроцитограма свідчить про порушення травлення — є крохмальні зерна, м'язові волокна, неперетравлена клітковина, жири і мила жирних кислот, а також патологічні домішки — слиз, лейкоцити, зрідка еритроцити.

*Специфічна діагностика* сальмонельозу включає бактеріологічне дослідження крові, випорожнень, сечі, блювотних мас, промивних вод, пунктатів органів тощо. Матеріал слід брати до призначення етіотропного лікування. Посіви роблять на щільні диференційні середовища (вісмут-сульфітний агар, Ендо, Плоскірєва) і середовища збагачення. Можна також використати жовчний бульйон і МПБ.

Із серологічних методів діагностики частіше проводять РНГА з груповим сальмонельозним діагностикумом і РА з парними сироватками крові, які беруть наприкінці 1-го тижня і через 7—10 днів. Мінімальний діагностичний титр — 1 : 160. Переконливішим є наростання титру антитіл у динаміці хвороби. З метою експрес-діагностики останніми роками застосовують РІФ; також використовують ІФА і ПЛР.

## ЛІКУВАННЯ

Стаціонарного лікування потребують пацієнти із сальмонельозним сепсисом, тяжким перебігом ентериту, тяжкими фоновими хворобами. Хворі з тяжким і середньотяжким перебігом сальмонельозного ентериту в гострий період повинні дотримуватися ліжкового режиму. Через 2—3 дні після поліпшення стану фізичний режим розширюють. Призначають таку саму дієту, як при гострій діареї.

При сальмонельозному ентериті хворому треба якомога раніше дати ентеросорбенти, у стаціонарі можна промити шлунок; у тяжких випадках процедуру проводять у положенні хворого лежачи. Після промивання шлунка необхідно ввести всередину ентеросорбент.

Ентеросорбційну терапію продовжують 3—5 днів залежно від тяжкості перебігу хвороби. Слід пам'ятати, що ентеросорбенти призначають за 1,5 год до чи після споживання їжі та застосування лікарських засобів.

При вираженій дегідратації та інтоксикації, тяжкому стані хворого, повторному блюванні регідратацію і дезінтоксикацію проводять шляхом парентерального введення полійонних розчинів "Ацесоль", "Трисоль", "Дисоль". За відсутності їх можливе застосування розчину Рінгера лактатного, розчину Гартмана. У разі незначного зневоднювання чи після поповнення ОЦП можна вводити глюкозно-електролітні суміші, розчини інших вуглеводів з електролітами.

При незначній дегідратації призначають ОРС. Крім них можна застосовувати теплий неміцний чай, відвар сушених яблук, родзинок, настій звіробою, м'яти, меліси.

У комплексному лікуванні певного значення надають диклофенаку по 0,05 г 2—3 рази в 1-й день. Препарат зменшує синтез простагландинів, через які опосередковано діють бактерійні ентеротоксини.

Для відновлення мікробіоценозу кишок, який порушується майже в усіх хворих, доцільним є призначення пробіотиків. Курс лікування триває 2—3 тиж.

Для поліпшення травлення при розширенні дієти застосовують ферментні препарати на основі панкреатину по 1—2 драже (таблетки) 3 рази на добу перед їдою чи під час їди протягом 5—10 днів.

Призначати антибактерійні препарати при сальмонельозі не лише недоцільно, а й небезпечно, оскільки вони збільшують тривалість діареї, інтоксикації, посилюють дисбіоз кишок, затримують звільнення організму від збудника. Показані вони лише при домінантних ознаках дистального коліту, розвитку ускладнень чи загострення тяжких супутніх захворювань, імунодефіцитних станах, а також при сальмонельозному сепсисі, органних ураженнях. Перевагу слід віддавати ципрофлоксацину та іншим нереспіраторним фторхінолонам, цефтріаксону. При утворенні гнояків у внутрішніх органах проводять за можливості хірургічне лікування.

Для санації хронічних бактеріоносіїв вищезазначені антибіотики поєднують з імуностимулювальними препаратами.

Виписати зі стаціонару пацієнта можна після повного клінічного одужання, окрім працівників декретованих груп, яких виписують лише після негативних результатів триразового (з інтервалом 1—2 дні) дослідження випорожнень. Якщо сальмонели виділені повторно, спостерігання (і за потреби — лікування) здійснюють в амбулаторних умовах.

## ПРОФІЛАКТИКА

В епідемічному осередку, за яким спостерігають протягом 1 тиж., виявляють і знешкоджують джерело збудника, проводять бактеріологічне дослідження продуктів харчування та обстеження осіб, які їх приготували й спожили. Після госпіталізації хворого проводять остаточну дезінфекцію, якщо ж він залишився вдома — поточну дезінфекцію. Певне епідеміологічне значення має виявлення бактеріоносіїв. Небезпеку становлять особи, які належать до декретованих груп. Із профілактичною метою їх обстежують під час улаштування на роботу у відповідні заклади. Для профілактики внутрішньолікарняного зараження особливу увагу приділяють дотриманню санітарно-гігієнічного режиму у відділеннях для новонароджених і недоношених дітей, ужиттю дезінфекційних заходів.

В Україні здійснюється державний санітарний контроль за харчовими підприємствами. Він передбачає дотримання технології приготування їжі, зокрема достатню її термічну обробку, систематичний контроль виготовлення, зберігання, транспортування і реалізації продуктів. Важливо досягти максимальної автоматизації і механізації технологічних процесів, не допустити контактування сирої й готової продукції на всіх етапах проходження, забезпечити якісну термічну обробку, використання холодильних камер для зберігання продуктів, які швидко псуються. Категорично заборонені продаж качиних і гусячих яєць у торговій мережі й використання їх на підприємствах громадського харчування. Ветеринарна служба має забезпечити суворий санітарний контроль забою худоби і птиці. Сальмонельоз не належить до вакцинокерованих хвороб.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Сальмонельоз — гостра інфекційна хвороба з фекально-оральним механізмом передачі, яка належить до групи зоонозів, що спричинюється бактеріями роду Salmonella і характеризується, переважним ураженням травного каналу, розвитком інтоксикації та зневоднювання організму, а іноді й сепсису та утворенням гнояків у різних органах і тканинах.
- Сальмонельоз становить серйозну медичну й соціальну проблему через його значне поширення, частий тяжкий перебіг, можливість розвитку ускладнень. Сальмонельоз може зумовити виникнення чи загострення інших хронічних захворювань, спричинити внутрішньолікарняні спалахи. Захворюваність у 10—100 разів перевищує кількість виявлених і бактеріологічно підтверджених випадків.
- Сальмонели продукують екзотоксини, зокрема ентеротоксини (термолабільний і термостабільний), цитотоксин, мають особливу білкову систему, що спричинює в ентероцитах так званий III тип секреції. При руйнуванні сальмонели виділяють ендотоксин. Ці бактерії здатні до внутрішньоклітинного паразитування, досить стійкі до дії фізичних і хімічних чинників навколишнього середовища.
- Джерелом інфекції є різні тварини, рідше людина. Механізм передачі — фекально-оральний, найчастіше через продукти харчування тваринного походження, м'ясо птиці, рідше водним або побутовим шляхом. Механічними переносниками сальмонел можуть бути мухи, таргани. На сальмонельоз хворіють особи всіх вікових груп, проте найвищу захворюваність реєструють серед дітей перших років життя. Сприяють виникненню недуги фонові захворювання, насамперед травної системи, тривале застосування антибіотиків, а також імунодефіцитні стани.

- Для виникнення хвороби необхідною умовою є потрапляння живих сальмонел (не менше 1 млн бактерій) та їхніх токсинів у травний канал людини. Потрібні також такі умови: достатня вірулентність та інфікувальна доза збудника, з одного боку, і знижена резистентність макроорганізму — з іншого. Тяжчий перебіг сальмонельозу спостерігають в осіб зі зниженою кислотоутворювальною функцією шлунка, хронічними захворюваннями травної системи, дисбіозом кишок, гіповітамінозом, імунодефіцитом. До провідних патогенетичних процесів належать діарейний та інтоксикаційний синдром.
- Основною клінічною формою сальмонельозу є ентерит. Для нього характерне виникнення гарячки, інтоксикації, діарейного синдрому з випорожненнями зеленкуватого кольору, дегідратації. Можливий розвиток сепсису з тифоподібним перебігом або септикопіємією.
- Після сальмонельозного ентериту часто тривало зберігаються залишкові прояви кишкових розладів, можливий розвиток хвороб травної системи.
- У специфічній діагностиці провідну роль відіграє бактеріологічний метод із посівом тих чи інших виділень і рідин організму залежно від клінічної ситуації. Проводять також серологічні дослідження.
- Основним напрямом лікування сальмонельозного ентериту є детоксикаційні та регідратаційні заходи, сепсису — антибактерійна терапія фторхінолонами або цефтріаксоном.
- Профілактика сальмонельозу включає неспецифічні протиепідемічні та планові заходи.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення сальмонельозу.
2. Яка сучасна актуальність хвороби?
3. Назвіть збудників сальмонельозу, їхні властивості.
4. Опишіть епідеміологію захворювання.
5. Перелічіть основні ланки патогенезу сальмонельозу.
6. Назвіть клінічні форми захворювання та їхні прояви.
7. Які ускладнення і наслідки виникають при сальмонельозі?
8. Укажіть методи специфічної діагностики.
9. Перелічіть принципи лікування хворих на сальмонельоз.
10. Опишіть методи профілактики сальмонельозу і протиепідемічні заходи в осередках.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Який збудник здебільшого спричинює внутрішньолікарняні спалахи сальмонельозу?**
   A. S. enteritidis
   B. S. typhimurium
   C. S. cholerae suis
   D. S. newport
   E. S. haifa
2. **Збудником сальмонельозу є:**
   A. Вірус
   B. Рикетсія
   C. Спірохета
   D. Бактерія
   E. Мікоплазма
3. **Який механізм передачі при сальмонельозі?**
   A. Парентеральний
   B. Фекально-оральний
   C. Повітряно-краплинний
   D. Трансмісивний
   E. Контактний
4. **Які продукти найчастіше слугують факторами передачі сальмонел?**
   A. Овочі
   B. Фрукти
   C. М'ясні вироби
   D. Хлібні продукти
   E. Вода
5. **Найчастішим джерелом збудника при сальмонельозі є:**
   A. Велика рогата худоба
   B. Миші
   C. Голуби
   D. Хижаки
   E. Хвора людина
6. **Найтяжчий перебіг захворювання спостерігають у:**
   A. Дорослих
   B. Рибалок
   C. Дітей перших років життя
   D. Доярок
   E. Підлітків
7. **Найчастішою клінічною формою ураження є:**
   A. Менінгіт
   B. Сепсис
   C. Нефрит
   D. Пневмонія
   E. Ентерит

8. **Який характер випорожнень при типовому сальмонельозі?**
   A. Мізерні
   B. Нагадують рисовий відвар
   C. Зеленкуваті
   D. Червонуваті
   E. Чорні
9. **Для лікування сальмонельозного сепсису препаратом вибору є:**
   A. Левоміцетин
   B. Доксициклін
   C. Ципрофлоксацин
   D. Пеніцилін
   E. Лінкоміцин
10. **За підозри на сальмонельоз найкращим методом діагностики є:**
    A. Біологічний
    B. Вірусологічний
    C. Бактеріоскопічний
    D. Інструментальний
    E. Бактеріологічний

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

1 – B; 2 – D; 3 – B; 4 – C; 5 – A; 6 – C; 7 – E; 8 – C; 9 – C; 10 – E.

# ХАРЧОВІ БАКТЕРІАЛЬНІ ОТРУЄННЯ

Для означення гострих станів з боку травного каналу, спричинюваних бактеріями та іншими чинниками (недоброякісні, неїстівні, отруйні продукти) використовують термін "харчове отруєння" (*food poisoning*).

## ВСТУП

У медицині розвинених країн виділяють хвороби, спричинені їжею (*foodborne diseases*) — кишкові інфекції, певні гельмінтози тощо. Також для означення розладів травного каналу, збудниками яких є бактерії, часто застосовують збірний термін "бактерійний гастроентерит" (*bacterial gastroenteritis*).

Харчові бактеріальні отруєння (ХБО) (харчові токсикоінфекції, ХТІ) — гострі захворювання, які виникають унаслідок уживання продуктів, що містять різні патогенні або умовно-патогенні бактерії та їхні токсини, і характеризуються короткочасним перебігом із симптомами гострого гастроентериту, загальної інтоксикації і водно-електролітних розладів.

У медичній літературі розвинених країн світу аналогів терміна ХТІ немає. Так само зазначена патологія не виділена в МКХ-10. Повністю і остаточно відійти від цього поняття ми на сьогодні не вважаємо доцільним, тому що виділення ХТІ в системі вітчизняної медицини є поки що звичним і для лікаря, і для системи епідеміологічного нагляду, і для статистичних звітів. Взагалі ХБО/ХТІ у вузькому значенні доцільно розглядати як поліетіологічний клінічний синдром, в основі якого лежить безпосередня дія токсинів різних збудників на верхні відділи травного каналу. Саме це часто зумовлює подібність ранніх клінічних проявів при ХБО/ХТІ, спричиненій різноманітними мікроорганізмами. Виділення такого синдрому дає змогу лікарю орієнтуватися в клінічній ситуації і проводити однотипні медичні лікувальні заходи. Отже, термін "ХТІ" потрібно розуміти і як початковий синдром значної кількості бактерійних уражень кишок, і як остаточний діагноз хвороб, спричинених окремими бактеріями (стафілококом, стрептококом, умовно-патогенними збудниками тощо), при яких розвиваються різноманітні клінічні форми захворювання залежно від шляху зараження. Тому визначення ураження як ХТІ означає, що захворювання, зумовлене такою бактерією, проявляється виключно ураженням кишок. Так звані умовно-патогенні збудники (ацинетобактер, цитробактер тощо), якщо накопичуються в продуктах харчування, спричиняють гостре отруєння, яке в Україні прийнято класифікувати як ХТІ, зумовлену відповідним умовно-патогенним збудником, хоча у цьому випадку було б доцільніше говорити про гостре харчове отруєння, тому що єдиним патологічним чинником є токсини цих бактерій. Самі ж вони у більшості захворілих при такому шляху зараження не чинять патогенної дії.

Нерідко з метою спрощеного підходу в патогенезі кишкових уражень використовують терміни: ентеротоксигенна та ентероінвазивна діарея. *Ентеротоксигенна діарея* — ураження травного каналу, при якому відбуваються переважно функціональні зміни ентероцитів через активацію ентеральної аденілатциклази та гуанілатциклази під дією токсинів, що призводить до діареї ентеритичного характеру (водянисті рясні випорожнення за відсутності в них лейкоцитів та еритроцитів) із розвитком дисбалансу електролітів і зневоднювання. Унаслідок дії токсинів виникають ознаки інтоксикації, загальні порушення, нудота, блювання. При цьому патогенна дія збудників загалом мінімальна. Провідним напрямом лікування в цих випадках є патогенетична терапія: детоксикація та регідратація.

При *ентероінвазивній діареї* відбувається переважне ураження товстої кишки, розвиваються симптоми коліту (мізерні випорожнення з патологічними домішками слизу та крові й значною кількістю лейкоцитів), без виражених розладів водно-електролітного балансу. Основною ланкою патогенезу є запалення кишок, спричинене бактеріями; провідним напрямом лікування — етіотропна антибактерійна терапія. Таким чином, нерідко виділяють хвороби, що перебігають з ентеротоксигенною (ХБО/ХТІ, певні клінічні форми ешерихіозу, сальмонельози тощо) або ентероінвазивною діареєю (шигельоз, певні клінічні форми ешерихіозу, амебіаз тощо). В окремих випадках (ураження, зумовлені 01 серогрупою шигел, певними штамами ешерихій) можливі виражена

загальна інтоксикація аж до розвитку ІТШ, гемолітико-уремічний синдром.

ХБО значно поширені в світі. Вважають, що вони спричиняють у середньому до 2 епізодів на рік у жителів розвинених країн і до 7—10 — в економічно нерозвинених країнах. До 5 % звернень по медичну допомогу в дитячій віковій групі і 10 % госпіталізацій пов'язано з цими розладами. Наприклад, у США ХБО зумовлюють до 8 млн звернень по медичну допомогу та 250 тис. госпіталізацій на рік у дорослих. Часто ці ураження виникають як епідемічні спалахи з охопленням певної кількості осіб, які вживали той самий контамінований продукт. ХБО становлять найбільшу частку серед випадків діареї мандрівників, на яку страждають до 50 % осіб, які подорожують до країн, що розвиваються. В Україні щорічно реєструють декілька сотень спалахів ХБО з різною кількістю хворих.

## ЕТІОЛОГІЯ

Найчастіше ХБО зумовлюють ентеротоксигенні штами кишкової палички, стафілокока, стрептокока, Aeromonas, Plesiomonas, спорові анаероби (Cl. perfringens), аероби (Bac. cereus), галофільні вібріони (Vibrio parahaemolyticus), безліч умовно-патогенних збудників (Acinetobacter, Citrobacter, Proteus, Hafnia, Enterococcus, Klebsiella та ін.). Токсини, які вони утворюють, мають дуже схожий вплив, однак деякі із цих збудників (наприклад, стафілокок) виділяють додаткові токсичні фактори, що зумовлює певні особливості клінічного перебігу деяких хвороб. Сальмонельоз, шигельоз, ешерихіоз, кампілобактеріоз, які іноді на початку хвороби можуть мати симптоми ХБО/ХТІ, розглянуто у відповідних розділах.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції при ХБО найчастіше є особи, які займаються приготуванням їжі, інколи тварини — хворі або здорові бактеріоносії. Збудники ХБО настільки поширені в природі, що встановити джерело інфекції часто не вдається. Іноді джерелом інфекції можуть бути особи із гноячковими захворюваннями шкіри, бактерійним фарингітом, пневмонією, а також тварини — корови, кози та вівці, хворі на гнійний мастит.

Єдиний механізм передачі ХБО — фекально-оральний. Продукти харчування контамінуються внаслідок порушення санітарних умов їх приготування і зберігання. Особливо небезпечна контамінація продуктів, які не піддаються термічній обробці безпосередньо перед споживанням (холодець, салат, заливне, сметана, солодощі із кремом тощо).

Для ХБО характерні раптовість і масовість однотипного захворювання серед осіб, які споживали ту саму їжу. Можуть виникати у різні пори року, але частіше влітку й восени. Сприйнятливість висока, імунітет унаслідок перенесених ХБО не формується.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

ХБО, хоча й зумовлені токсинами різних збудників, мають дуже подібну симптоматику. Інкубаційний період короткий: від 15 хв до 6—8 год (зрідка — до 24 год). Прояви гастроентериту виникають раптово і швидко наростають. З'являються мерзлякуватість, нудота, блювання, переймистий біль у животі, частіше в надчеревній ділянці й навколо пупка. Блювання часто багаторазове. Випорожнення рідкі або водянисті, часто смердючі, іноді з незначною домішкою слизу. У певної частини хворих випорожнення без змін. Температура тіла рідко підвищується до високих цифр. Шкіра бліда, при гарячці й зневоднюванні — інколи з ціанозом, суха. Язик вкритий білим або сірим нальотом. Пульс частий, АТ із тенденцією до зниження. При багаторазовому блюванні та діареї з'являються ознаки помірної дегідратації за класифікацією ВООЗ: зниження тургору шкіри, зменшення діурезу, судоми в м'язах кінцівок. Тривалість хвороби — 1—4 дні, значне поліпшення загального стану настає відразу після надання адекватної допомоги.

Стафілококове ХБО має певні особливості: інкубаційний період, як правило, дуже короткий (від 15 хв до 2—6 год). Клінічно вона проявляється головним болем, нудотою, нестримним блюванням, сильним ріжучим болем у верхній половині живота, швидким розвитком симптомів зневоднювання. Проносу може й не бути. Гарячка рідко буває високою. Дуже часто через властиву стафілококовому екзотоксину нейрогенно-вегетативну дію розвивається колапс.

Для протейної ХБО провідними ознаками є нудота, блювання, рясні вкрай смердючі випорожнення, інколи схожі на м'ясні помиї. При більшості ХБО, спричинених умовно-патогенними бактеріями, не розвиваються гарячка і виражена загальна інтоксикація.

## УСКЛАДНЕННЯ

Можливі ДШ, ІТШ, генералізація інфекційного процесу у хворих з імунодефіцитом, виникнення з часом панкреатиту, холециститу тощо.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика ґрунтується на даних клінічної картини (гострий початок гастроентериту), епідеміологічного анамнезу (зв'язок з певним продуктом харчування) і лабораторних досліджень. Вона полегшується при груповому спалаху захворювання після споживання певного продукту харчування.

*Специфічна діагностика.* Основним є бактеріологічний метод. Для посіву беруть блювотні маси, промивні води, випорожнення. Епідеміологи при дослідженні спалаху ХБО проводять посів решток їжі. У разі одержання культури бактерій слід врахувати, що умовно-патогенні і навіть патогенні бактерії можуть виділятися від практично здорових осіб. Етіологічний діагноз підтверджують такі критерії:

- виділення того самого збудника від хворих та із решток підозрілого продукту харчування;
- одержання ідентичних штамів бактерій від декількох хворих із тих, які вживали ту саму їжу;
- виділення ідентичних штамів із різних матеріалів (промивних вод, блювотних мас, випорожнень) в одного хворого при бактерійному обсемінінні їх не менше ніж $10^6$/г і зменшення цього числа бактерій в процесі одужання.

## ЛІКУВАННЯ

Лікування має бути комплексним і негайним. Більшість випадків можна вилікувати амбулаторно. Необхідно якомога швидше призначити ентеросорбенти з високим рівнем активної сорбції на 1 г (алюмінієво-магнієві, на основі кремнію) з метою звільнити організм від токсинів. Особливо вони показані у разі невпевненості в тому, що ознаки гастроентериту зумовлені саме ХБО, при тяжких супутніх хворобах і станах. Ентеросорбенти призначають хворому до насичення — припинення блювання та зменшення проявів інтоксикації. Якщо допомога надається в лікувальному закладі, то за умови впевненості в діагнозі ХБО й відсутності протипоказань (тяжка ІХС, гіпертонічна хвороба, пептична виразка шлунка або дванадцятипалої кишки тощо) слід промити шлунок і кишки. Для промивання краще використовувати ізотонічний розчин натрію хлориду, переварену охолоджену воду або 1—2 % розчин натрію гідрокарбонату. Застосовувати слабкі розчини дезінфекційних засобів (калію перманганату, фурациліну) можна лише після взяття блювотних мас і промивних вод для бактеріологічного дослідження. Промивати потрібно до відходження чистої води. Після промивання травного каналу доцільно також призначити ентеросорбенти.

У період розпалу ХБО доцільною є відповідна дієта (як при ураженні кишок). При помірній дегідратації призначають ОРС, за наявності блювання, при тяжкій дегідратації проводять внутрішньовенну регідратаційну терапію розчинами "Трисоль", "Ацесоль", "Дисоль", "Рінгера лактатний" тощо. Якщо блювання припинилося, краще застосовувати пероральну регідратацію. У разі переважання симптомів інтоксикації проводять дезінтоксикаційну терапію.

Як правило, антибактерійну терапію при ХБО не призначають, оскільки захворювання схильне до самовиліковування, має нетривалий перебіг, провідним фактором є токсини, частіше спричинюється умовно-патогенними мікроорганізмами, на які антибактерійні препарати діють слабо. Їх призначення може призвести до дисбактеріозу кишок.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика передбачає дотримання санітарно-гігієнічних правил на підприємствах харчової промисловості і громадського харчування, правил зберігання продуктів харчування, які швидко псуються. До роботи з продуктами харчування не допускають осіб, які мають гноячкові захворювання шкіри, бактерійний фарингіт, пронос. На фермах слід виявляти корів, хворих на мастит, і забороняти використовувати молоко від них для харчування людей. Необхідно забезпечити контроль за забоєм тварин, перевезенням і збереженням м'ясних продуктів. Важливо не допустити контамінації продуктів харчування виділеннями домашніх тварин, гризунів, птахів; також слід захищати їх від мух. Необхідно пропагувати знання з харчової санітарії серед населення.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- ХБО — гострі захворювання, які виникають унаслідок уживання продуктів, що містять різні патогенні або умовно-патогенні бактерії та їхні токсини, і характеризуються короткочасним перебігом із симптомами гострого гастроентериту, загальної інтоксикації та водно-електролітних розладів.
- Ентеротоксигенна діарея — ураження травного каналу, при якому відбуваються переважно функціональні зміни ентероцитів через активацію ентеральної аденілатциклази та гуанілатциклази під дією токсинів, що призводить до діареї ентеритичного характеру (водянисті рясні випорожнення за відсутності в них лейкоцитів та еритроцитів) із розвитком дисбалансу електролітів і зневоднювання. Провідним напрямом лікування в цих випадках є патогенетична терапія: детоксикація та регідратація.
- При ентероінвазивній діареї відбувається переважне ураження товстої кишки, розвивається колітний діарейний синдром (мізерні випорожнення з патологічними домішками слизу та крові й значною кількістю лейкоцитів), без вираженних водно-електролітних розладів. Основною ланкою патогенезу є запалення кишок, спричинене бактеріями; провідним напрямом лікування — етіотропна антибактерійна терапія.
- Найчастіше ХБО зумовлюють ентеротоксигенні штами кишкової палички, стафілокока, стрептокока, Aeromonas, Plesiomonas, спорові анаероби (Cl. perfringens), аероби (Bac. cereus), галофільні вібріони (Vibrio parahaemolyticus), безліч умовно-патогенних збудників (Acinetobacter, Citrobacter, Proteus, Hafnia, Enterococcus, Klebsiella та ін.).
- Джерелом інфекції при ХБО найчастіше є особи, які займаються приготуванням їжі, інколи тварини — хворі або здорові бактеріоносії. Збудники настільки поширені в природі, що встановити джерело інфекції часто не вдається.
- Для ХБО характерні короткий інкубаційний період, гострий розвиток гастроентериту, поява симптомів інтоксикації та нерідко зневоднювання. При стафілококовому ХБО інкубаційний період найкоротший, переважають шлункові розлади, часто розвивається колапс. Протейне ХБО супроводжується смердючими випорожненнями, які нерідко нагадують м'ясні помиї. Для ХБО, спричинених умовно-патогенними збудниками, не характерні підвищення температури тіла і розвиток вираженої інтоксикації.
- Діагностика ґрунтується на даних клінічної картини (гострий початок гастроентериту), епідеміологічного анамнезу (зв'язок із певним продуктом харчування) і лабораторних досліджень. Вона полегшується при груповому спалаху захворювання після вживання певного продукту харчування. Основним у специфічній діагностиці є бактеріологічний посів.

- При ХБО необхідно негайно звільнити травний канал від токсинів збудника за допомогою ентеросорбентів або промивання з подальшою регідратацією та детоксикацією. Антибіотикотерапія при ХБО не показана.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення ХТІ.
2. Назвіть особливості термінології щодо питання ХТІ у медичній літературі.
3. Що таке ентеротоксигенна та ентероінвазивна діарея?
4. Яка актуальність ХТІ на сучасному етапі?
5. Перелічіть збудників, які найчастіше спричинюють ХТІ.
6. Назвіть особливості епідеміологічного ланцюга передачі цих захворювань.
7. Які основні ланки патогенезу ХТІ?
8. Укажіть клінічні прояви ХТІ.
9. За допомогою яких методів проводять діагностику цих захворювань?
10. Назвіть провідні напрями лікування ХТІ.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Провідним синдромом ХБО є:**

A. Гарячковий
B. Гастроентерит
C. Ентероколіт
D. Менінгеальний
E. Гастрит

**2. При ентеротоксигенній діареї випорожнення:**

A. Водянисті
B. У вигляді ректального плювка
C. Мізерні
D. З явною домішкою крові
E. Завжди зі слизом

**3. При ентероінвазивній діареї випорожнення:**

A. Водянисті
B. Рясні
C. У вигляді малинового желе
D. З домішками слизу й крові
E. Смердючі

**4. Ентеротоксигенна діарея виникає внаслідок:**

A. Дії вірусів
B. Запалення слизової оболонки товстої кишки
C. Запалення слизової оболонки тонкої кишки
D. Колонізації слизової оболонки кишок грибками
E. Дії токсинів бактерій на ферментативні системи ентероцитів

**5. Ентероінвазивна діарея виникає внаслідок:**

A. Дії вірусів
B. Колонізації слизової оболонки кишок грибками
C. Запалення слизової оболонки товстої кишки
D. Дії токсинів бактерій на ферментні системи ентероцитів
E. Запалення слизової оболонки тонкої кишки

**6. До збудників ХБО належить:**

A. Туляремійна бактерія
B. Вірус поліомієліту
C. Протей
D. Збудник паратифу А
E. Псевдотуберкульозна єрсинія

**7. Для стафілококового ХБО характерним є:**

A. Дуже короткий інкубаційний період
B. Часте зневоднювання
C. Висока гарячка
D. Виражений діарейний синдром
E. Кров'янисті випорожнення

**8. При стафілококовому ХБО спостерігаються:**

A. Значне зневоднювання
B. Висока гарячка
C. Зелені рясні випорожнення
D. Часто колапс
E. Тривалий інкубаційний період

**9. Для діагностики ХБО використовують:**

A. Мікроскопію випорожнень
B. Серологічні реакції
C. ФГДС
D. Біологічний метод
E. Бактеріологічний посів

**10. У лікуванні ХБО застосовують:**

A. Антибіотики
B. Антивірусні препарати
C. Ентеросорбенти
D. Блокатори гістамінорецепторів
E. Вітаміни групи В

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – B; **2** – A; **3** – D; **4** – E; **5** – C; **6** – C; **7** – A; **8** – D; **9** – E; **10** – C.

# ЕШЕРИХІОЗ

Ешерихіоз (лат. *escherichiosis*; син.: колі-інфекція) — гостре інфекційне захворювання із фекально-оральним механізмом передачі, спричинюване патогенними (діареєгенними) штамами кишкової палички, яке характеризується симптомами загальної інтоксикації організму, дисфункцією кишок і розладами водно-електролітного балансу.

## ВСТУП

Хоча патогенні штами кишкової палички можуть спричинювати ураження різних органів і систем, прерогативою інфекціоністів залишаються ті хвороби, що супроводжуються гострою діареєю і належать до кишкових інфекцій. Ешерихіози поширені в усьому світі. Рівень захворюваності становить десятки випадків на 100 тис. населення. Протягом останніх 10 років захворюваність на ешерихіози має незначну тенденцію до зниження. Однак у 2011 р. в Європі був зафіксований спалах захворювання, спричинений ентерогеморагічними кишковими паличками. У період спалахів ешерихіозу ВООЗ вжила таких заходів:

1. Підтримання координації обміну інформації та співробітництва за допомогою Міжнародних медико-санітарних правил (2005) і в рамках міжнародної мережі органів з безпеки харчових продуктів (ІНДОСАН) в усьому світі.

2. Співробітництво з національними органами охорони здоров'я і міжнародними партнерами, які забезпечують технічну допомогу й надають останню інформацію про спалахи хвороби.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник належить до роду Escherichia, родини Enterobacteriacae. Це невелика грамнегативна бактерія у формі палички, має джгутики, добре росте на звичайних поживних середовищах, активно ферментує вуглеводи. E. coli має соматичний О-антиген (термостабільний), поверхневий капсульний К-антиген і джгутиковий Н-антиген (термолабільний). Антигенні відмінності покладено в основу диференціації роду ешерихій. На сьогодні виділено близько 180 різновидів E. coli за О-антигеном, із них 80 — патогенні для людини. Різняться ешерихії також за Н- і К-антигеном. Залежно від наявності тих чи інших патогенних властивостей кишкові палички поділяють на:

- ентеропатогенні (ЕПКП) — збудники коліентеритів переважно у дітей першого року життя;
- ентероінвазивні (ЕІКП) — спричинюють шигельозоподібні захворювання у дітей і дорослих;
- ентеротоксигенні (ЕТКП) — зумовлюють холероподібні захворювання у дітей і дорослих, так як продукують екзотоксин, подібний до холерогену;
- ентерогеморагічні (ЕГКП) — продукують цитотоксин і є збудником захворювань, подібних до шигельозу серогрупи 1 (Шига-подібний токсин);
- ентероагрегативні (ЕАКП) — спричинюють захворювання в осіб з ослабленою резистентністю.

E. coli стійкі у навколишньому середовищі: у молоці зберігаються до 34 днів, у дитячих харчових сумішах — до 92 днів, на предметах побуту — до 3—5 міс. Гинуть за температури 60 °С через 10 хв, під час кип'ятіння — миттєво, чутливі до дії звичайних дезінфекційних речовин.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основним джерелом інфекції є хворі на ешерихіоз (особливо зі стертою формою захворювання), менше значення мають бактеріоносії.

Механізм передачі — фекально-оральний. Сприйнятливість до ешерихіозів значно вища в дитячому віці. Від етіології залежить провідний шлях інфікування. Для ешерихіозів, зумовлених ЕПКП, провідним є контактно-побутовий шлях передачі; ці збудники спричиняють захворювання лише в дітей віком до 2 років. Провідний шлях передачі інфекції, спричиненої ЕІКП, — аліментарний, а факторами передачі слугують різні продукти, інфіковані в процесі їх приготування, зберігання і реалізації; сезонний пік захворюваності припадає на літньо-осінні місяці. ЕТКП часто є збудником гострих кишкових інфекцій у регіонах із незадовільними санітарно-гігієнічними умовами; найвищу захворюваність спостерігають серед дітей віком до 2 років. ЕТКП також слугує причиною "діареї мандрівників" у 60—70 % осіб, які відвідують країни, що розвиваються; спричинює як групові, так і спорадичні захворювання. Сезонність літньо-осіння, домінує водний шлях передачі.

Період заразності джерела інфекції залежить від властивостей збудника: при ешерихіозі, спричиненому ЕТКП і ЕГКП, хворий заразний у перші дні хвороби, у випадках ЕПКП і ЕІКП — до 3 тиж.

Імунітет після перенесеного захворювання типоспецифічний, нестійкий.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенетичні зміни залежать від виду збудника. ЕТКП не здатні до інвазії. Після проникнення бактерій у тонку кишку відбувається їх адгезія до епітеліальних клітин. Вони колонізують ворсинки тонкої кишки, не спричинюючи значних ушкоджень. Подальший розвиток патологічного процесу пов'язаний із продукцією ешерихіями ентеротоксину. Установлено, що розвиток діареї, як і при холері, зумовлений активацією біохімічних процесів в ентероцитах.

Вважають, що ЕПКП і ЕАКП колонізують тонку кишку, тоді як ЕІКП і ЕГКП — переважно товсту кишку.

ЕПКП спричинюють ушкодження мембран епітеліальних клітин із подальшим утворенням мікроерозій і помірно вираженим запальним процесом. Через блокування бактеріями зони мембранного травлення і різкого зменшення кількості мікроворсинок із локалізованими на них травними ферментами розвиваються мальдигестія, мальабсорбція і зумовлена ними осмотична гіпоферментативна діарея. Отже, у клінічній картині тяжких форм ЕПКП-ешерихіозу можна спостерігати не лише симптоми дегідратації і демінералізації, а й розлади травлення (зокрема біл-

кової недостатності). Патоморфологічні зміни свідчать про катаральний ентерит.

Основні патогенетичні ланки при ЕІКП-ешерихіозі аналогічні таким при шигельозі. Важливе значення мають інвазія бактерій в епітеліальні клітини кишок і продукція токсинів. Зміни в кишках призводять до катарального або катарально-ерозивного ентероколіту.

Токсигенність ЕГКП зумовлена виділенням двох типів шигаподібних токсинів. Під їх впливом руйнуються клітини ендотелію судин, переважно в проксимальних відділах товстої кишки, розвивається тяжкий місцевий (у кишці) або поширений ДВЗ-синдром, а також мікроангіопатична гемолітична анемія, поєднана з ГНН, — гемолітико-уремічний синдром.

Часто внаслідок токсикозу, а також порушення обміну речовин і процесів усмоктування розвиваються дистрофічні зміни внутрішніх органів.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10, у розділі "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", у блоці "Кишкові інфекційні хвороби" під кодом А04 "Інші бактерійні кишкові інфекції" виділяють:

А04.0 Ентеропатогенна інфекція, спричинена Escherichia coli

А04.1 Ентеротоксигенна інфекція, спричинена Escherichia coli

А04.2 Ентероінвазивна інфекція, спричинена Escherichia coli

А04.3 Ентерогеморагічна інфекція, спричинена Escherichia coli

А04.4 Інші кишкові інфекції, зумовлені Escherichia coli

Z22.3 Бактеріоносійство (субклінічна форма)

Деякі автори розрізняють окремі клінічні форми — ентерит, ентероколіт, гастроентерит, гастроентероколіт, коліт, однак загальноприйнятої класифікації не існує. Також для деяких варіантів ешерихіозу характерна дегідратація, яку згідно з рекомендаціями ВООЗ поділяють на початкову, помірну й тяжку (див. "Холера").

Клінічна картина залежить від виду збудника. Інкубаційний період при різних формах триває від кількох годин до 1—3 днів.

*Ентероінвазивна інфекція, спричинена ЕІКП.* Характерними є гострий початок, підвищення температури тіла до 37,5—38 °С, нездужання, головний біль, переймистий біль унизу живота. Пронос з'являється рано, частота водянистих випорожнень із домішками слизу і крові — до 3—5 разів на добу і більше. Блювання буває рідко. Тенезми не характерні. Шкіра бліда. Язик вкритий білим нальотом, вологий. Живіт здутий, м'який. Під час пальпації визначають ущільнення товстої кишки, гурчання. Сигмоподібна ободова кишка спазмована, болюча під час пальпації, особливо у дистальному сегменті. Нормалізація випорожнень відбувається протягом 2—3 днів. Перебіг хвороби здебільшого легкий.

*Ентеротоксигенна інфекція, спричинена ЕТКП.* Інкубаційний період триває 1—3 дні. Захворювання починається гостро з болю у надчеревній ділянці і нудоти, до яких приєднуються багаторазове блювання і пронос. Випорожнення рясні, водянисті, без патологічних домішок, частота — 5—10 разів на добу. Гарячка не характерна. Швидко розвиваються ознаки дегідратації. Тривалість хвороби — 3—4 дні.

*Ентерогеморагічна інфекція, спричинена ЕГКП.* Інкубаційний період триває 3—5 днів. Характерний гострий початок з нудоти, повторного блювання. Також хворих турбують інтенсивний біль у животі, пронос. Випорожнення спочатку водянисті, рясні, згодом кількість їх зменшується, з'являється домішка крові. Температура тіла не підвищується. Можуть розвинутися ГНН і гемолітична анемія.

У дітей раннього віку *ентеропатогенна інфекція, спричинена ЕПКП,* часто має поступовий перебіг із подальшим прогресуванням. Захворювання починається із блювання і проносу. Випорожнення рясні і водянисті, часто пінисті, з домішками білястих грудочок і слизу. Температура тіла підвищується до 38—39 °С. У разі тяжкого перебігу швидко розвивається виражена дегідратація. Діти неспокійні, відмовляються від їжі, живіт значно здутий. Блювання стає багаторазовим, з'являються симптоми зневоднювання. Знижується тургор шкіри, складки шкіри не розгладжуються; язик, слизові оболонки сухі. Шкіра бліда, із ціанотичним відтінком. АТ знижений, тахікардія. Тони серця глухі. Часто спостерігається ДШ.

## УСКЛАДНЕННЯ

ІТШ, дегідратаційний, іноді змішаний шок, ДВЗ-синдром, гемолітико-уремічний синдром (ГУС), пневмонія, сепсис та ін. Прогноз сприятливий. Тільки у новонароджених у разі приєднання вторинної інфекції можлива смерть.

## ДІАГНОСТИКА

Клінічні прояви малохарактерні, тому провідну роль відіграє специфічна діагностика.

У клінічному аналізі крові зазвичай виявляють помірний лейкоцитоз із нейтрофільозом, незначний відносний моноцитоз, збільшення ШОЕ, хоча при нетяжкому перебігу змін може не бути. У разі приєднання гемолітико-уремічного синдрому характерними ознаками є зменшення кількості еритроцитів, збільшення кількості ретикулоцитів, поява непрямої та загальної гіпербілірубінемії, підвищення рівня сечовини і креатиніну.

*Специфічна діагностика.* Для підтвердження діагнозу використовують бактеріологічний метод. Збудника виділяють у блювотних масах, випорожненнях, промивних водах шлунка, продуктах харчування, за підозри на генералізацію досліджують кров і спинномозкову рідину. Культивування здійснюють на звичайних для виділення кишкових бактерій середовищах Плоскірєва, Ендо, Левіна. Бактеріологічне дослідження випорожнень хворого підтверджує діагноз з урахуванням таких критеріїв:

- виділення ешерихій певних сероварів, що належать до ЕПКП, ЕІКП, ЕТКП, ЕГКП або ЕАКП, у монокультурі або у поєднанні з непатогенними сероварами ешерихій;

- масивне виділення ЕТКП ($10^6$/г випорожнень і більше) і значне її переважання над представниками іншої умовно-патогенної мікрофлори.

Використовують серологічні реакції РА із автоштамом, РНГА у динаміці з виявленням наростання титру антитіл у 4 рази і більше.

## ЛІКУВАННЯ

Хворих із тяжким перебігом потрібно госпіталізувати.

Режим ліжковий або палатний залежно від тяжкості стану в гострий період. Промивання травного каналу в разі початку захворювання з блювання та нудоти, уведення ентеросорбентів. Дієта при ураженнях органів травної системи (стіл № 4–4б (гострий період), № 2 за Певзнером – у період ранньої реконвалесценції).

*Етіотропна терапія* показана за наявності інвазивного ураження товстої кишки з гарячкою і домішкою крові у випорожненнях; у разі тривалого (понад 10 днів) бактеріовиділення у період реконвалесценції. Тривалість курсу етіотропної терапії визначається клінічним станом хворого, швидкістю нормалізації температури тіла, зменшення кишкових розладів (частота дефекацій, зникненням домішки крові). Призначають офлоксацин по 0,2 г 2 рази на добу або ципрофлоксацин по 0,25 г 2 рази на добу; ко-тримоксазол по 2 таблетки 2 рази на добу. При загрозі генералізації можливе парентеральне застосування препаратів.

При інших варіантах перебігу ешерихіозів антибактерійні препарати не показані.

*Патогенетична терапія.* Призначаються ОРС, при тяжкій дегідратації – внутрішньовенно вводять препарати "Трисоль", "Ацесоль", "Трисоль", розчин Рінгера лактатний або розчин Хартмана.

## ПРОФІЛАКТИКА

Своєчасне виявлення та ізоляція хворих; бактеріологічне обстеження пацієнтів із дисфункцією кишок і контактних осіб, а також вагітних, породіль і новонароджених у пологових будинках, дітей при оформленні їх у дитячі заклади, госпіталізації з приводу будь-яких захворювань; дотримання санітарно-гігієнічного режиму, особливо під час подорожі. Специфічну профілактику не розроблено.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Ешерихіоз – гостра інфекційна хвороба, спричинювана патогенними кишковими паличками, яка характеризується ураженнями різних кишок і порушенням водно-електролітного балансу.
- Джерелом інфекції є людина (частіше – хвора, рідше – бактеріоносій).
- Механізм передачі – фекально-оральний. Реєструють як спорадичні випадки, так і епідемічні спалахи, зокрема водні, переважно в літньо-осінній період.
- Ешерихіоз домінує у структурі "діареї мандрівників".
- У клінічній картині є варіанти з переважним ураженням тонкої кишки, зневоднюванням і ураженням товстої кишки з наявністю інтоксикації. Може розвиватися гемолітико-уремічний синдром (ГУС).
- Діагностика ешерихіозів грунтується на епідеміологічних даних і бактеріологічному та серологічному дослідженнях.
- Лікування ешерихіозу, як правило, патогенетичне. Антибактерійні препарати призначають за наявності гарячки і геморагічного коліту.
- Для профілактики ешерихіозу вживають неспецифічних заходів.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть збудників ешерихіозу.
2. Яка епідеміологія ешерихіозу?
3. Опишіть патогенез захворювання.
4. Перерахуйте клінічні форми ешерихіозу.
5. Назвіть клінічні прояви різних видів захворювання.
6. Укажіть критерії і методи діагностики ешерихіозу.
7. Які принципи лікування пацієнтів з ешерихіозом?
8. Укажіть профілактичні заходи при ешерихіозі.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. До якої групи інфекційних хвороб належить ешерихіоз?**

A. Інфекції дихальних шляхів
B. Кишкові інфекції
C. Кров'яні інфекції
D. Інфекції зовнішніх покривів
E. Ранові інфекції

**2. Збудником ешерихіозу є бактерія роду:**

A. Escherichia
B. Salmonella
C. Rickettsia
D. Yersinia
E. Treponema

**3. Інкубаційний період при ешерихіозі триває:**

A. 1–3 доби
B. 12–15 діб
C. 2–3 міс.
D. 2–6 діб
E. 16–21 добу

**4. Джерелом інфекції при ешерихіозі є:**

A. Хвора людина
B. Риби
C. Хворі свійські тварини

D. Летючі миші

E. Пацюки

5. **Який механізм передачі при ешерихіозі?**

A. Повітряно-краплинний

B. Фекально-оральний

C. Трансмісивний

D. Парентеральний

E. Контактний

6. **Ентеротоксигенні кишкові палички спричинюють ешерихіоз:**

A. Холероподібний

B. Шигельозоподібний

C. За типом харчового бактеріального отруєння

D. Тифоподібний

E. Сальмонельозоподібний

7. **Ентеропатогенні кишкові палички спричинюють ешерихіоз:**

A. Холероподібний

B. Шигельозоподібний

C. За типом харчового бактеріального отруєння

D. Тифоподібний

E. Сальмонельозоподібний

8. **Ентероінвазивні кишкові палички спричинюють ешерихіоз:**

A. Холероподібний

B. Шигельозоподібний

C. За типом харчового бактеріального отруєння

D. Тифоподібний

E. Сальмонельозоподібний

9. **Який прояв ешерихіозу є показанням до призначення антибактерійної терапії?**

A. Геморагічний коліт

B. Зневоднювання

C. Лейкоцитоз

D. Анемія

E. Блювання

10. **Основним методом підтвердження діагнозу ешерихіозу є:**

A. Серологічне дослідження

B. Імунологічне дослідження

C. Бактеріологічне дослідження

D. Біологічний метод

E. Бактеріоскопічний метод

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — B; **2** — A; **3** — D; **4** — A; **5** — B; **6** — A; **7** — B; **8** — C; **9** — A; **10** — C.

# ШИГЕЛЬОЗ

Шигельоз (лат. *shigellosis*; застаріла назва: дизентерія, бацилярна дизентерія) — антропонозне захворювання із фекально-оральним механізмом передачі, що характеризується переважним ураженням дистального відділу товстої кишки з виникненням гарячково-інтоксикаційного синдрому і діареї з домішками крові й слизу у випорожненнях.

Термін "дизентерія" (від грец. *dys* — розлад, порушення; *enteron* — кишечник, травлення) увів Гіппократ. Цю назву використовували для означення кривавого проносу, який супроводжувався болем. Однак натепер вона застаріла, оскільки не відображає етіологічний чинник ураження, тому що кривавий пронос є симптомом не лише шигельозу, а й амебіазу, балантидіазу, кампілобактеріозу, пухлин ректосигмоїдного відділу товстої кишки та ін. Травлення при шигельозі також суттєво не порушується.

Нині у структурі гострих кишкових інфекційних захворювань шигельоз посідає одне з провідних місць. Епідеміологічна ситуація щодо захворюваності залишається несприятливою. Кожного року у світі від цієї недуги страждає до 165 млн осіб, а близько 1 млн помирає. Частка її у структурі розшифрованих діарей варіює від 28 до 75 %. Найбільшого поширення шигельоз набув у деяких країнах Латинської Америки, Африки й Азії, де рівень захворюваності сягає 500 на 100 тис. населення і є однією з основних причин смертності у дітей віком до 5 років. В економічно розвинених країнах захворюваність на шигельоз значно нижча.

В Україні інтенсивний показник захворюваності на шигельоз коливається на рівні 30—80 на 100 тис. населення. У південних і східних областях, промислово розвинених, із високим рівнем забруднення навколишнього середовища і чисельним переважанням у демографічній структурі міського населення, хворих набагато більше, ніж у середньому по Україні.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудником хвороби є група мікроорганізмів роду Shigella, родини Enterobacteriaceae, що включає 4 серогрупи і відповідні види:

1) серогрупа A — S. dysenteriae, в якій розрізняють 12 самостійних сероварів, серед яких домінують 2-й і 3-й;

2) серогрупа B — S. flexneri, яка нараховує 8 сероварів, домінує серовар 2a;

3) серогрупа C — S. boydii, що налічує 18 сероварів, серед яких домінують 2-й і 4-й;

4) серогрупа D — S. sonnei, яка має лише один серовар, що за біохімічними властивостями поділяється на 14 варіантів і підваріантів, а за типовими фагами — ще й на низку типів. У серогрупі домінують біохімічні варіанти IIe, IIg і Ia.

Усі шигели нерухомі, під час дослідження за допомогою світлового мікроскопа вони нагадують палички із заокругленими кінцями, не мають джгутиків і капсули, не утворюють спор і пігменту, добре забарвлюються аніліновими барвниками, грамнегативні, є факультативними анаеробами. На твердих пожив-

них середовищах утворюють гладкі або шорсткуваті, вологі, опуклі, з рівними краями, дрібні (2 мм у діаметрі) колонії. У розвинених країнах для виділення шигел використовують кишковий агар Гектоена, на якому колонії мають характерне блакитно-зелене забарвлення, або агар Оньоза чи шигельозно-сальмонельозний агар.

Шигели серогрупи А утворюють Шига-токсин, або екзотоксин, деякі штами інших видів продукують його у значно менших кількостях. Усі шигели синтезують ще й термолабільний ендотоксин. Найменша інфікувальна доза (10—100 збудників) властива для бактерій серогрупи А, більша ($10^{4-5}$) — для паличок Флекснера, найбільша ($10^8$ і більше) — для шигел Зонне.

Стійкість шигел тим вища, що слабша їхня вірулентність. Так, менш вірулентні шигели Зонне характеризуються вираженішою стійкістю у навколишньому середовищі й меншою вибагливістю до умов культивування. Вони здатні розмножуватися в широкому температурному діапазоні (від 10 до 45 °С). На посуді й вологій білизні можуть зберігатися протягом місяців, у ґрунті — до 3 міс., на продуктах харчування — кілька діб, у воді — до 2 міс.; при нагріванні до 60 °С гинуть через 10 хв, при кип'ятінні — негайно, у дезінфекційних розчинах — протягом кількох хвилин. Важливо, що шигели Зонне порівняно зі збудниками інших серогруп інтенсивніше розмножуються в молоці й молочних продуктах і здатні набагато довше зберігатися в них. Зазначені продукти часто є факторами передачі збудника, оскільки містять сапрофітну мікрофлору, якій краще протидіють шигели Зонне через їх активну коліцинопродукцію. До того ж нижчі значення pH (сквашування молочних продуктів) добре переносять саме ці збудники.

Антигенна структура шигел представлена соматичними термостабільними О-антигенами й оболонковими термолабільними К-антигенами. Вони складаються із протеїну, ліпіду А, який визначає токсигенність, й антигеноспецифічного полісахариду, тобто утворюють ліпополісахаридний комплекс. О-антигени досить стійкі до дії хімічних речовин. К-антигени суворо специфічні й разом з О-антигенами забезпечують захист шигел від фагоцитозу. Шигели Зонне оболонкового антигену не мають. Антибіотикорезистентність у більшості штамів шигел детермінується плазмід-опосередкованою резистентністю (R-фактор).

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом збудника є хворий із маніфестною або субклінічною формою захворювання. Найбільшу небезпеку становлять особи із субклінічною, стертою і легкою формами хвороби, які працюють на підприємствах громадського харчування, водопостачання, у дитячих дошкільних і лікувальних закладах, мешкають у гуртожитках, притулках для осіб похилого віку, казармах тощо, приховують недугу або не знають про те, що інфіковані. На їх частку припадає 80—90 % заражень. Шигельоз є типовим представником групи антропонозних кишкових інфекцій. Виділення шигел із випорожненнями починається одночасно з першими проявами хвороби, сягає максимуму на 3—5-й день, у процесі видужання знижується, але триває аж до повного загоєння слизової оболонки (кілька тижнів або навіть місяців). Можливість "здорового" бактеріоносійства нині підлягає сумніву. Випадки носійства шигел розглядають як стерту й субклінічну форми хвороби. В осіб з імунодефіцитними станами (ВІЛ-інфекція, хронічна променева хвороба, аліментарна дистрофія тощо) виділення шигел може тривати місяцями; часто виникають стійкі розлади функцій травного каналу.

Механізм передачі збудників шигельозу — фекально-оральний. Поширення відбувається харчовим, водним, побутовим шляхами, а також за допомогою механічних переносників — мух. При шигельозі Зонне основним шляхом передачі є харчовий, при шигельозі Флекснера й Бойда — водний, а при ураженні шигелами серогрупи А — побутовий. Не виключена можливість активізації додаткових шляхів передачі (тих, що підтримують поширення інфекції на певній території, у конкретній ситуації).

Найпоширенішими видами є шигели Зонне (до 60—80 %) і Флекснера. З початку 90-х років XX ст. повсюдно на території нашої країни і сусідніх держав реєструють поступову зміну збудника шигельозу із S. sonnei на S. flexneri. Для шигельозу Зонне характерна чітка циклічність із періодичним підвищенням і зниженням рівня захворюваності через кожні 2 роки. При шигельозі Флекснера циклічності немає. Шигельозу також властиві сезонні зміни рівнів захворюваності: максимальний ріст відзначають у липні-серпні (шигельоз Флекснера) і серпні—жовтні (шигельоз Зонне).

До шигельозу існує висока сприйнятливість, найбільша у дітей віком від 6 міс. до 5 років, очевидно, через функціонально-фізіологічні особливості дитячого організму й відсутність у них достатніх гігієнічних навичок. Захворюваність серед дітей у 4,3 раза вища, ніж серед дорослих. Підвищують сприйнятливість у дорослих секреторна недостатність шлунка, хронічні захворювання кишок, а також голодування, гіповітаміноз, імунодефіцитні стани. На такому тлі шигельоз може набувати затяжного перебігу. Після перенесеної хвороби формується нетривалий суворо типо- і видоспецифічний імунітет. У захисті від повторного захворювання основну роль відіграє клітинний місцевий імунітет.

## ПАТОГЕНЕЗ

Після заковтування шигели починають швидко розмножуватися в тонкій кишці; через 12 год їх концентрація сягає $10^7$—$10^9$ мікроорганізмів в 1 мл інтестинальної рідини. При частковому руйнуванні шигел у травному каналі виділяється ендотоксин, який усмоктується у кров і чинить токсичний вплив на організм. У хворого з'являються гарячка і біль у животі. Особлива складна білкова система шигел (так званий комплекс III типу секреції) у тонкій кишці спричинює появу водянистих випорожнень, а ендотоксин — розвиток запалення слизової оболонки і тканинну деструкцію. Унаслідок дії Т-лімфоцитів кілерів через деякий час тонка кишка звільняється від бактерій і процес локалізується в товстій кишці — органі-мішені для шигел. У цей період з'являється вже колітична діарея. Токсини шигел справляють

вибіркову нейро-, ентеро- і цитотоксичну дію на кишкові нервові сплетення, епітелій товстої кишки і вегетативні центри, унаслідок чого ослаблюється нейтротрофічна функція вегетативних волокон, посилюється утворення слизу. Шига-токсин здатний уражувати ЦНС, нефрони нирок, спричинюючи іноді гемолітико-уремічний синдром, схожий на той, що відбувається при зараженні деякими штамами O:157 кишкової палички.

Шигели інвазують епітеліальні клітини кишок. Ця властивість визначається R-фактором, пурином і лактозогалактозною ділянкою хромосом бактерій. Концентрація шигел зменшується у напрямку від поверхневого епітелію до клітин крипт і власної пластинки. При інвазії слизової оболонки кишок зникають келихоподібні клітини і відшаровується епітелій, що призводить до появи поверхневих мікровиразок. Після скупчення елементів запалення розвиваються вторинні мікроабсцеси у криптах. В епітелії слизової оболонки товстої кишки шигели стають недоступними для лейкоцитів, антитіл, антибіотиків; вони розмножуються в цитоплазмі епітеліоцитів доти, доки їх не поглинають фаголізосоми. Не менш важливу роль у розвитку патологічного процесу відіграють сенсибілізація й алергійні реакції, а також нервово-рефлекторні розлади. У цей період у товстій кишці виникають дифузні катарально-ерозивні зміни слизової оболонки із численними крововиливами, у тяжких випадках — виразки, фібринові нашарування, а іноді й вогнища некрозу.

Морфологічне і функціональне відновлення кишок істотно відстає від клінічного одужання. Повна репарація слизової оболонки в разі тяжкого періоду відбувається через 2 міс. після зникнення проявів захворювання. В окремих випадках шигельоз може мати затяжний перебіг. Хронічний перебіг захворювання натепер більшість клініцистів не визнають, тому що існують істотні докази того, що для збудника шигельозу саме такій перебіг не властивий.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10, у розділі "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Кишкові інфекційні хвороби" під кодом A03 вирізняють шигельоз, який поділяють на:

- A03.0 Шигельоз, спричинений S. dysenteriae 1 (шигелами серогрупи A)
- A03.1 Шигельоз, спричинений S. flexneri (шигелами серогрупи B)
- A03.2 Шигельоз, спричинений S. boydii (шигелами серогрупи C)
- A03.3 Шигельоз, спричинений S. sonnei (шигелами серогрупи D)
- A03.8 Інший шигельоз
- A03.9 Шигельоз, неуточнений

Інкубаційний період зазвичай триває 2—3 доби. У деяких випадках він може скорочуватися до 2 год або продовжуватися до 7—10 діб. Тяжкість хвороби визначається ступенем гарячки, інтоксикації й інтенсивністю проносу.

Найчастіше шигельоз має гострий перебіг — до 3 міс. Зазвичай захворювання починається із загальнотоксичних симптомів, до яких дещо пізніше приєднуються ознаки ураження травного каналу, у типових випадках — переважно дистального відділу товстої кишки. При цій інфекції уражені всі відділи нервової системи, що зумовлює значну частину скарг (нездужання, головний біль, запаморочення та ін.) і низку порушень функцій ССС і травного каналу. У хворих спостерігають виражені ознаки вегетативної дистонії: мерзлякуватість, тремор рук і повік, порушення дермографізму, пригнічення психічної діяльності.

Температура тіла швидко підвищується до максимальних цифр (39—40 °C і більше), утримується на постійному рівні від кількох годин до 2—5 діб і потім знижується прискореним лізисом. Озноб і пітливість не характерні, лише початкове підвищення температури тіла може супроводжуватися незначним ознобом. Хворі стають млявими, загальмованими, у них знижується апетит. У найближчі години від початку хвороби (іноді — пізніше) з'являються перші симптоми ураження кишок: хворі відчувають посилену перистальтику, що супроводжується голосним гурчанням і булькотінням. Виникають періодичний розлитий біль у животі й імперативні позиви на дефекацію, невдовзі приєднується пронос. У перші години випорожнення калові, рясні, напіврідкі, часто слизисті, із грудками неперетравленої їжі. Давно відомо, що спочатку виникає біль у животі, а відтак — розлади випорожнень і симптоми інтоксикації.

Зазвичай розвивається колітний синдром. Він проявляється переймистим ріжучим болем унизу живота, більше в лівій здухвинній ділянці, інтенсивність і тривалість якого залежить від тяжкості хвороби. Біль у животі зазвичай передує кожній дефекації, нашаровується на неї і незабаром припиняється. Характерні тенезми (нестерпний тягнучий біль, що віддає у крижі, і відчуття печіння у прямій кишці, які виникають під час дефекації і зберігаються протягом 5—15 хв після неї), тривале відчуття неповного спорожнення кишок, що створює враження незавершеності акту дефекації. Позиви частіше безрезультатні (несправжні), акт дефекації затяжний, що зумовлено запальними змінами слизової оболонки ампулярної частини прямої кишки. Під час пальпації органів черевної порожнини визначають спазмовану, ущільнену й болючу товсту кишку, особливо сигмоподібну ободову кишку, що має вигляд тяжа. Здебільшого пальпація посилює спазм кишок і спричинює потяг до дефекації. Випорожнення часті, мізерні, з домішками слизу і свіжої крові, а пізніше й гною. Спазми і нерівномірні скорочення окремих сегментів кишки призводять до затримки вмісту кишок у верхніх їх відділах (спастичні закрепи). Цим пояснюється виділення в типових і тяжких випадках захворювання невеликої кількості безкалового вмісту, що складається із запального ексудату ("ректальний плювок"). Незважаючи на багаторазові випорожнення, а точніше, потяг до дефекації (частіше — до 20—30 разів на добу), їхній об'єм рідко перевищує 0,5—1 л, і тому зневоднювання при типовій формі шигельозу, як правило, не виникає.

Під час огляду хворого виявляють блідість і сухість шкіри; можлива гіперемія обличчя, шиї, верхньої частини тулуба. Попри гарячку шкіра нерідко холодна на дотик, що пов'язано зі спазмом периферичних судин і перерозподілом крові. Слизова оболонка

ротової порожнини суха (унаслідок недостатнього слиновиділення), язик вкритий білим нальотом. Пульс лабільний, частий, іноді аритмічний, АТ знижений. Тони серця ослаблені, іноді вислуховується систолічний шум на верхівці. Органи дихання зазвичай не уражуються, печінка і селезінка не збільшуються. Іноді у таких хворих можуть виникати дизуричні прояви (болісне мимовільне сечовипускання під час тенезмів і несправжніх позивів або його затримка) унаслідок порушення механізму нервової регуляції сфінктерів. Частота, глибина і тривалість зазначених змін залежать від тяжкості хвороби, а порушення окремих функцій — і від ступеня деструктивних змін у товстій кишці.

За більш легких форм хвороби ступінь інтоксикації і гарячки менший, пронос виникає рідше, іноді без домішки крові. Гострі прояви при легкому ступені тяжкості вщухають за 2—3 дні, при середній тяжкості — на 4—5-й день, трохи довше зберігаються спазм, інфільтрація і болючість товстої кишки під час пальпації. Клінічне одужання настає до кінця 2-го тижня. Період розпалу при тяжкій формі хвороби триває близько 7—10 діб, одужання настає повільно. Болючість й ущільнення товстої кишки зберігаються впродовж 3—6 тиж. і довше.

Гастроентерит насамперед спричинюють шигели Зонне, шлях зараження — аліментарний, переважно через молоко. Він характеризується раптовим початком і стрімким розвитком хвороби протягом 1-ї доби. У клінічній картині домінують симптоми гострого гастроентериту, що перебігає з вираженою інтоксикацією, а при профузному проносі й багаторазовому рясному блюванні — ще й із дегідратацією різного ступеня. Інтоксикація більш виражена, ніж при коліті. Хвороба починається з ознобу і підвищення температури тіла до 38—39 °С, болю в надчеревній ділянці, нудоти, багаторазового блювання. Надалі виникають гурчання і біль по всьому животу, імперативний потяг на дефекацію. Випорожнення спочатку рясні, рідкі, з грудками неперетравленої їжі. Після зникнення діареї протягом кількох діб відзначається затримка випорожнень. Під час огляду хворого виявляють ознаки дегідратації помірного ступеня. Слизова оболонка ротової порожнини суха, язик вкритий нальотом, сухий. Пульс частий, слабкого наповнення і напруження, АТ знижений. Тони серця ослаблені, може вислуховуватися систолічний шум на верхівці. Живіт під час пальпації м'який, визначають голосне гурчання, шум плескоту за ходом кишок. Тяжкість стану хворого насамперед залежить від ступеня дегідратації.

Іноді виділяють дуже тяжкий ступінь шигельозу з гіпертоксичним або блискавичним перебігом. Хворий може померти в 1-у добу захворювання, до появи колітного синдрому. Захворювання розвивається після масивного інфікування, на тлі імунодефіциту і зниженої реактивності організму, часто спричинене шигелами серогрупи А з переважною дією екзотоксину. Інкубаційний період дуже короткий. Початок захворювання стрімкий — виникають найсильніший озноб, гіперпірексія, різко виражений нейротоксикоз із порушенням свідомості, розвитком сопору або глибокої коми, ІТШ з ДВЗ-синдромом, ГНН і гострої недостатності надниркових залоз. Може розвинутися менінгоенцефаліт.

Стертий перебіг шигельозу може спричинити будь-який вид шигел. Захворювання виявляють переважно при цілеспрямованому опитуванні й під час масових обстежень в епідемічних осередках, неблагополучних щодо кишкових інфекцій, або в дитячих колективах. Хворі почувають себе цілком задовільно. Характерна короткочасна дисфункція кишок — випорожнення кашкоподібні, без домішок слизу і крові, не більше ніж 2—4 рази. Іноді турбує слабкий біль у животі. Температура тіла частіше нормальна, але може бути субфебрильною. Загальний стан хворих не порушений. Живіт під час пальпації м'який, можливі підвищена чутливість сигмоподібної кишки, її спазм. У калі збільшений уміст лейкоцитів, незначна домішка слизу.

Затяжний перебіг характеризується збереженням клінічних ознак захворювання, запальних змін слизової оболонки товстої кишки від 1,5 до 3 міс.

Субклінічний перебіг не супроводжується інтоксикацією, дисфункцією кишок і патоморфологічними змінами слизової оболонки, однак у випорожненнях виявляють шигели. З урахуванням даних про важливу роль інвазії в патогенезі шигельозу має змінитися трактування такого бактеріоносійства. Людину, яка тривало виділяє шигели без клінічних ознак хвороби, потрібно розглядати як хворого на шигельоз, оскільки при ретельному обстеженні виявляють, що пацієнт переносить недугу в субклінічній або стертій формі. Таким чином, розшифровування діагнозу здорового бактеріоносійства залежить від застосування сучасних методів лабораторного й інструментального дослідження. Разом із цим можливе й так зване реконвалесцентне бактеріоносійство, яке, однак, не є окремою формою хвороби, а вказує на те, що інфекційний процес повністю не завершився.

Виявлено деякі клінічні відмінності шигельозу залежно від виду збудника. Шигельоз Флекснера характеризується переважанням середньотяжких і тяжких ступенів клінічного перебігу, тоді як при шигельозі Зонне їх діагностують рідше. Шигельоз Зонне частіше ніж удвічі, порівняно із шигельозом Флекснера, перебігає у вигляді гастроентероколіту.

Крім того, встановлено деякі клінічні особливості захворювання залежно від віку хворих, оскільки з віком розвиток патологічного процесу має більш затяжний характер, що зумовлює значно тривалішій період санації організму, схильність до загострень і ускладнень. У хворих похилого і старечого віку частіше ніж удвічі реєстрували тяжку недугу незалежно від виду збудника. Однак під час ректороманоскопічного дослідження у них зазвичай виявляли катаральні зміни слизової оболонки дистального відділу товстої кишки; її деструкція розвивається переважно в осіб молодого віку. На тяжкість шигельозу істотно впливають супутні хронічні захворювання травного каналу, гепатобіліарної, серцево-судинної, дихальної систем, туберкульоз, цукровий діабет, алкоголізм.

## УСКЛАДНЕННЯ

За тяжкого перебігу хвороби у дітей, осіб похилого і старечого віку, на тлі аліментарної та вітамінної недостатності, у хворих на алкоголізм і наркозалежних осіб можуть розвинутись ІТШ, ДШ, ГНН, гемолі-

тико-уремічний синдром, гостра недостатність надниркових залоз, пневмонія, перфорація кишки та перитоніт, інвагінація й гангрена кишки, кишкова кровотеча, шигельозний сепсис, випадіння прямої кишки та ін. До пізніх ускладнень шигельозу належать синдром Рейтера й асептичні артрити, які виникають в осіб із особливим локусом антигенів HLA. Майже в усіх хворих розвивається дисбіоз кишок.

Зазвичай шигельоз закінчується повним одужанням. Однак останнім часом почастішали несприятливі наслідки хвороби: постшигельозний неспецифічний коліт, декомпенсований дисбіоз кишок. Летальний наслідок можливий у дуже ослаблених хворих, передусім старечого віку і немовлят.

## ДІАГНОСТИКА

Шигельоз запідозрюють на основі таких клініко-епідеміологічних критеріїв:

- уживання підозрілого щодо контамінації збудником продукту, перебування пацієнта в епідемічному осередку, можливий контакт із хворим, незадовільні умови побуту, що сприяють реалізації фекально-орального механізму передачі збудника;
- гострий початок, нерідко з ознобу, виникнення гарячки;
- відповідність ступеня інтоксикації висоті гарячки;
- біль у животі, переважно у лівій здухвинній ділянці, або розлитий біль;
- тенезми і несправжні позиви;
- болючість і ущільнення сигмоподібної кишки;
- домішки слизу і крові у випорожненнях;
- часті мізерні випорожнення, що набувають характеру ректального плювка.

У периферичній крові виявляють лейкоцитоз, нейтрофільоз, певне збільшення ШОЕ, вираженість яких корелює зі ступенем тяжкості хвороби. При тяжкому перебігу характерні протеїнурія, циліндрурія.

Важливу роль відіграє мікроскопічне дослідження випорожнень (копроцитограма), в яких виявляють велику кількість нейтрофільних лейкоцитів, еритроцитів, слизу. Заслуговує на увагу визначення у випорожненнях маркера нейтрофілів — лактоферину та фекального кальпротектину.

Ректороманоскопія або сигмоїдоскопія, зокрема ендоскопічна, нижніх відділів кишок у типових випадках зазвичай недоцільна, але необхідна для діагностики стертого й субклінічного перебігу, диференціальної діагностики у разі відсутності ефекту від антибактерійної терапії. Її обов'язково проводять у період реконвалесценції всім представникам декретованих груп. Виявлення катарально-ерозивних, виразкових змін слизової оболонки свідчить на користь проктосигмоїдиту і дає певну інформацію лікарю для клініко-патогенетичного діагнозу шигельозу. У складних випадках за допомогою цього методу можна взяти мазок безпосередньо з ерозій і виразок із подальшим посівом на поживні середовища; за необхідності можливе отримання біопсійного матеріалу.

*Специфічна діагностика* зазвичай грунтується на бактеріологічному виділенні збудника з випорожнень (рідше — із блювотних мас, промивних вод шлунка тощо) та його родовій і видовій ідентифікації. В Україні посів проводять на диференціальні поживні середовища Ендо, Плоскірєва. Також використовують серологічні реакції з парними сироватками (РНГА, рідше РА); діагностично значущим є як мінімум чотириразове наростання їх титрів.

Негативні результати бактеріологічного й серологічних досліджень не виключають можливості встановлення діагнозу шигельозу на основі тільки клініко-епідеміологічних даних.

Натепер для підтвердження діагнозу, крім класичних бактеріологічного й серологічного методів дослідження, усе більшого практичного значення набуває використання ІФА, РІФ, РІА, імуноблотингу, імуносорбційних методів експрес-діагностики, ПЛР. Дуже перспективним є поєднане застосування ІФА і ПЛР.

## ЛІКУВАННЯ

Лікування хворих на шигельоз залежно від клінічних й епідеміологічних показань здійснюють удома чи в стаціонарі.

Клінічними показаннями до госпіталізації хворих є:

- тяжкий і середньотяжкий ступінь хвороби;
- наявність обтяжливого супутнього захворювання;
- затяжний перебіг шигельозу;
- вік (до 3 років, похилий і старечий).
- Епідеміологічними показаннями слугують:
- відсутність удома умов для підтримання протиепідемічного режиму;
- належність хворого або членів його сім'ї до декретованих груп (працівники закладів громадського харчування або особи, які до них прирівнюються);
- проживання з дітьми, які відвідують дошкільні дитячі заклади;
- проживання в гуртожитку.

Дорослих і дітей старшого віку можна лікувати в домашніх умовах з дозволу санітарно-епідеміологічних станцій, якщо будуть забезпечені регулярне спостерігання дільничного лікаря і протиепідемічний режим.

Хворі на шигельоз тяжкого ступеня потребують ліжкового режиму. Після поліпшення їх стану руховий режим розширюють. Одним з основних складників комплексної терапії є дієта. У гострий період призначають стіл № 4 за Певзнером. Хворим необхідно повністю відмовитися від продуктів, які містять лактозу, оскільки у більшості з них розвивається помірна дисахаридазна недостатність.

Основним напрямом лікування шигельозу є етіотропна терапія. Вона не показана хворим із субклінічним і легким перебігом. Згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ, на сьогодні дорослим у разі середньої тяжкості й тяжкого перебігу призначають ципрофлоксацин по 0,5 г усередину 2 рази на добу або інші фторхінолони нереспіраторної дії, азитроміцин по 0,5 г усередину 1 раз на добу. При гіпертоксичному перебігу в дуже ослаблених хворих допустиме призначення цефтріаксону по 1,0—2,0 г 1 раз на добу внутрішньовенно протягом 5 днів.

Тривалість курсу етіотропної терапії при середньому ступені тяжкості шигельозу, як правило, не повинна перевищувати 2—3 доби, а при тяжкому — 4—5 діб. Натепер фахівці ВООЗ вважають препарати, що широко застосовували раніше (ампіцилін, левоміцетин, тетрациклін, налідиксова кислота, сульфаметоксазол-триметоприм), абсолютно непридатними для лікування шигельозу через значно поширену по всьому світу стійкість збудників до них. Так само недоцільним є використання нітрофуранів, аміноглікозидів, цефалоспоринів 1-го і 2-го покоління, амоксициліну через погане проникнення їх у слизову оболонку товстої кишки.

Незначна дисфункція кишок у ранній період реконвалесценції не слугує показанням до продовження антибіотикотерапії. Розвиток шигельозного процесу в кишках призводить до порушень якісного і кількісного складу нормальної мікрофлори. Ці зміни наростають під час лікування антибактерійними препаратами, тому при легкому ступені шигельозу можна використовувати пробіотики, які містять лактобактерії.

З урахуванням клінічних показань призначають дезінтоксикаційну терапію та інші види патогенетичного лікування.

Для корекції травної функції використовують ферментні засоби, особливо хворим із супутніми хворобами органів травлення. Вибір ферментного препарату має ґрунтуватися на конкретних клінічних показаннях і даних лабораторного дослідження.

Реконвалесцентам не рекомендують споживати свіже молоко, жирну їжу, гострі страви, а також будь-які алкогольні напої протягом найближчих 1—2 міс. Увесь цей час можна застосовувати пробіотики.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика передбачає вжиття класичних протиепідемічних заходів, спрямованих на всі ланки епідемічного процесу. З метою виявити джерело, шляхи і фактори передачі збудника вивчають особливості харчування, водопостачання, побутові та інші умови, що могли сприяти розвитку шигельозу.

Для нейтралізації джерела збудника вдаються до таких заходів:

- виявлення та ізоляція хворих (їх госпіталізують за наявності відповідних клінічних й епідеміологічних показань);
- спостерігання за контактними в епідемічному осередку протягом 7 діб від моменту ізоляції останнього хворого (здійснюють контроль за випорожненнями, а в дітей проводять ще й термометрію);
- одноразове бактеріологічне дослідження (у квартирних осередках) декретованих працівників і організованих дітей, а в разі позитивного результату — також інших членів колективу;
- припинення ізоляції не раніше ніж через 3 дні після клінічного одужання і негативного результату бактеріологічного дослідження випорожнень (для декретованих і прирівняних до них осіб), яке здійснюють через 2 доби після завершення антибактерійної терапії.

Оскільки після перенесеного шигельозу можливий розвиток постшигельозного коліту й дисбіозу, диспансерне спостерігання за реконвалесцентами проводять протягом 3 міс., а за наявності показань — і довше. Хвороба не є вакцинокерованою, ефективних вакцин натепер не існує.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Шигельоз — антропонозне захворювання із фекально-оральним механізмом передачі, що характеризується переважним ураженням дистального відділу товстої кишки з виникненням гарячково-інтоксикаційного синдрому і проносу з домішками крові й слизу.
- Нині у структурі гострих кишкових інфекційних захворювань шигельоз посідає одне з провідних місць. Епідеміологічна ситуація щодо захворюваності залишається несприятливою. Кожного року у світі від цієї недуги страждає до 165 млн осіб, а близько 1 млн помирає. В Україні інтенсивний показник захворюваності на шигельоз коливається у межах 30—80 на 100 тис. населення.
- Збудником хвороби є група мікроорганізмів роду Shigella, що включає 4 серогрупи і відповідні види: серогрупа A — S. dysenteriae, серогрупа B — S. flexneri, серогрупа C — S. boydii, серогрупа D — S. sonnei. Основними факторами патогенності слугують ендотоксин та екзотоксин.
- Джерелом збудника є хворий із маніфестною або субклінічною формою захворювання. Механізм передачі — фекально-оральний. Поширення відбувається аліментарним, водним, побутовим шляхами, а також за допомогою механічних переносників — мух. До шигельозу існує висока сприйнятливість, найбільша у дітей віком від 6 міс. до 5 років. Після перенесеної хвороби формується нетривалий суворо типо- й видоспецифічний імунітет.
- У патогенезі шигельозу розрізняють початкове ураження тонкої кишки з подальшим типовим ураженням товстої кишки. У розвитку хвороби велику роль відіграють токсини шигел та їхня здатність до колонізації слизової оболонки із виникненням катарально-ерозивного запалення, а в тяжких випадках — з утворенням виразок.
- За типового перебігу шигельозу характерними є гострий початок, нерідко з ознобу й підвищення температури тіла, відповідність ступеня інтоксикації висоті гарячки, тенезми і несправжні позиви, болючість і ущільнення сигмоподібної кишки, домішки слизу і крові у випорожненнях, часті мізерні випорожнення, що набувають характеру ректального плювка.
- У периферичній крові виявляють лейкоцитоз, нейтрофільоз, певне збільшення ШОЕ, вираженість яких корелює зі ступенем тяжкості хвороби. У випорожненнях виявляють велику кількість нейтрофільних лейкоцитів, еритроцитів, слизу. Заслуговує на увагу визначення в калі маркера нейтрофілів — лактоферину і фекального кальпротектину.

- Основними у специфічній діагностиці шигельозу є бактеріологічний (посів випорожнень, блювотних мас та ін.) і серологічні (РНГА, РА) методи.
- Для лікування середньої тяжкості й тяжкого ступеня шигельозу застосовують ципрофлоксацин або азитроміцин.
- Профілактика хвороби включає застосування протиепідемічних заходів. Щеплення не проводять.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте сучасне визначення шигельозу.
2. Яка актуальність шигельозу сьогодні?
3. Укажіть сучасні погляди на етіологію захворювання.
4. Схарактеризуйте епідеміологічні особливості шигельозу.
5. Які основні ланки патогенезу захворювання?
6. Які класичні клінічні прояви шигельозу?
7. Перерахуйте ускладнення шигельозу.
8. За допомогою яких методів проводять специфічну лабораторну діагностику шигельозу?
9. Назвіть принципи лікування хворих на шигельоз.
10. За допомогою яких методів проводять профілактику шигельозу?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Хто є джерелом збудника при шигельозі?**
   A. Птахи
   B. Велика рогата худоба
   C. Людина
   D. Собаки
   E. Коти
2. **Шигели якого виду у великій кількості виділяють Шига-токсин?**
   A. S. boydii
   B. S. sonnei
   C. S. flexneri
   D. S. dysenteriae
   E. Усі відповіді правильні
3. **Який механізм передачі інфекції?**
   A. Фекально-оральний
   B. Контактний
   C. Трансмісивний
   D. Вертикальний
   E. Повітряно-краплинний
4. **Найбільш сприйнятливі до шигельозу:**
   A. Домогосподарки
   B. Пенсіонери
   C. Водії
   D. Вагітні
   E. Діти віком до 5 років
5. **Тривалий перебіг шигельозу зумовлює:**
   A. ВІЛ-інфекція
   B. Бронхіальна астма
   C. Нейродерміти
   D. Аденовірусна інфекція
   E. Грип
6. **Характерною ознакою типового тяжкого перебігу шигельозу є:**
   A. Випорожнення у вигляді малинового желе
   B. Випорожнення у вигляді горохового пюре
   C. Випорожнення за типом ректального плювка
   D. Рясні водянисті випорожнення
   E. Мелена
7. **Основним методом специфічної діагностики шигельозу є:**
   A. Ректороманоскопія
   B. Бактеріологічний метод
   C. Бактеріоскопічний метод
   D. Біологічний метод
   E. Копроцитограма
8. **При типовому перебігу захворювання не спостерігають:**
   A. Тенезми
   B. Несправжні позиви
   C. Мізерні випорожнення
   D. Домішку крові у випорожненнях
   E. Рясні випорожнення за типом рисового відвару
9. **Який антибактерійний препарат рекомендують при тяжкому перебігу шигельозу?**
   A. Левоміцетин
   B. Тетрациклін
   C. Пеніцилін
   D. Азитроміцин
   E. Лінкоміцин
10. **Дорослим хворим на шигельоз середнього ступеня тяжкості призначають:**
    A. Левоміцетин
    B. Тетрациклін
    C. Ципрофлоксацин
    D. Пеніцилін
    E. Метронідазол

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – C; **2** – D; **3** – A; **4** – E; **5** – A; **6** – C; **7** – B; **8** – E; **9** – D; **10** – C.

# КАМПІЛОБАКТЕРІОЗ

Кампілобактеріоз (лат. *campylobacteriosis*) — гостре інфекційне зоонозне захворювання, спричинюване різними бактеріями групи Campylobacter, з переважним ураженням травного каналу, гарячкою, загальною інтоксикацією і здатністю до генералізації патологічного процесу за наявності імунодефіциту.

## ВСТУП

Кампілобактеріоз значно поширений, що пов'язано з інтенсифікацією тваринництва, міжнародною торгівлею. У деяких країнах на кампілобактеріоз хворіють частіше, ніж на сальмонельоз або шигельоз. Зараження кампілобактеріями є однією з основних причин бактерійного ентериту в людей. У промислово розвинених країнах ці збудники частіше спричинюють кров'янисту діарею, що нагадує таку при шигельозі. Приблизно 15 зі 100 тис. мешканців цих країн щорічно хворіють на кампілобактеріоз. Великий резервуар кампілобактерій у свійських тварин, птахів забезпечує високу можливість зараження людей. У країнах із нижчим економічним розвитком захворювання часто супроводжується водянистою діареєю. Кампілобактерії є етіологічними чинниками "діареї мандрівників", особливо під час подорожей до країн Південно-Східної Азії.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудники кампілобактеріозу належать до роду Campylobacter, родини Spirilloceae. Цей рід нараховує 15 видів, але значущими у патології людини є C. jejuni, C. fetus, C. coli, C. lari, C. upsaliensis, C. hyointestinalis.

Кампілобактерії — грамнегативні вигнуті палички, що рухаються штопороподібно завдяки наявності одного або двох джгутиків. Спор і капсул не утворюють. Ростуть за температури 37 °С і pH 4,8—7,8. C. jejuni термофільні, оптимальна температура росту для них становить 42 °С.

Поєднання термолабільних і термостабільних антигенів визначає штам. Кампілобактерії продукують два типи екзотоксину — термолабільний ентеротоксин і цитотоксин. Під час руйнування цих бактерій виділяється ендотоксин. Кампілобактерії здатні до адгезії, інвазії та внутрішньоклітинного розмноження, що впливає на клінічну картину захворювання.

Збудники стійкі у навколишньому середовищі: за температури 4 °С зберігаються в грунті, воді й молоці протягом кількох тижнів, у замороженому м'ясі — кілька місяців. Чутливі до висушування, дії сонячного світла. Гинуть під дією звичайних дезінфекційних засобів і під час кип'ятіння.

Для росту кампілобактерій необхідними є знижена концентрація $O_2$ і підвищений уміст $CO_2$ в навколишньому середовищі, а тому лабораторна діагностика потребує наявності певних технічних засобів: вакуумних термостатів і мікроанаеростатів. Обов'язковим складником штучного поживного середовища для виявлення кампілобактерій є еритроцити та антибіотики (ванкоміцин, амфотерицин В), що пригнічують ріст супутньої мікрофлори; їх уміст становить 7—10 %. На твердих середовищах кампілобактерії утворюють колонії двох типів — плоскі вологі слизисті колонії сіруватого відтінку з нерівними краями, що розповзаються, або дрібні дискретні блискучі опуклі колонії розміром до 1—2 мм. У рідких середовищах вони дають гомогенне помутніння й осад. У мазках із колоній кампілобактерії часто розташовуються попарно — наче чайка, що летить.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Резервуаром і джерелом інфекції для людини є тварини, переважно свійські та сільськогосподарські (кролі, свині, корови, кози, вівці) і птахи. Незначну роль можуть відігравати дикі тварини й мишоподібні гризуни.

Для кампілобактеріозу характерний фекально-оральний механізм передачі. Провідним є аліментарний шлях передачі — у разі вживання інфікованих м'ясних і молочних продуктів без достатньої термічної обробки, а також овочів і фруктів. Водночас можливі водний і контактно-побутовий шляхи передачі. Не виключається трансплацентарна передача інфекції. В осіб, які мають професійний контакт із сільськогосподарськими тваринами, ризик інфікування кампілобактеріями підвищений. Украй рідко можлива передача збудників від людини до людини.

Сприйнятливість до кампілобактеріозу висока, однак переважно хворіють діти віком до 10 років. Пік захворюваності припадає на літо й осінь. Захворювання реєструють у вигляді спорадичних випадків, зрідка бувають спалахи. Після перенесеного захворювання формується імунітет. Повторні випадки захворювання можливі, однак інфекційний процес завдяки наявному імунітету перебігає легше.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез і дотепер остаточно не вивчений. Відомо три механізми ураження кишок в разі інвазії кампілобактеріями. Перший — це токсичний вплив, унаслідок якого з'являються водянисті випорожнення. Другий механізм реалізується в результаті інвазії і розмноження бактерій в ентероцитах та їх подальшої загибелі, що призводить до кривавого проносу і наявності у випорожненнях клітин запального ексудату. Третім механізмом транслокації є проникнення збудника через слизову оболонку товстої і тонкої кишки й розмноження у власній пластинці, а також у мезентеріальних лімфатичних вузлах; при цьому виникає гарячка без вираженої діареї.

Після потрапляння в кишки бактерії колонізують епітелій слизової оболонки тонкої і товстої кишки, спричинюючи в місці проникнення запальну реакцію. Запалення має катаральний або катарально-геморагічний характер з інфільтрацією слизової оболонки плазмоцитами, лімфоцитами й еозинофілами. Еозинофільна інфільтрація є проявом алергійного компонента в патогенезі захворювання. Адгезії перешкоджають слиз, що виділяється клітинами крипт, і секреторні IgA. Від ступеня вираженості адгезивних процесів надалі багато в чому залежать тяжкість і тривалість перебігу захворювання. На слизовій обо-

лонці часто виникають ерозії. У ділянці крипт іноді спостерігають дрібні абсцеси чи виразки, помітне вкорочення ворсинок. Токсигенні властивості збудників визначають бактерійні ентеротоксин і цитотоксин. Механізм дії ентеротоксину подібний до холерогену. Переважний вплив ентеротоксину надає клінічній картині захворювання ознак гострого гастроентериту. Активне вироблення цитотоксину багато в чому визначає розвиток захворювання за типом шигельозу.

Можлива генералізація процесу при гематогенній дисемінації збудника з утворенням вторинних септичних вогнищ у вигляді множинних мікроабсцесів у ЦНС, м'яких мозкових оболонах, легенях, печінці та інших органах (часто при ураженні C. fetus). При імунодефіцитних станах розвиток захворювання подібний до хроніосепсису з ураженням ендокарда, суглобів та інших органів (часто C. jejuni, C. fetus, рідше — C. upsaliensis, C. hyointestinalis). Трансплацентарне проникнення кампілобактерій у вагітних призводить до абортів, передчасних пологів, внутрішньоутробного зараження плода.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 під кодом А04 виділяють інші бактерійні кишкові інфекції, де вирізняють:

А04.5 Кампілобактерний ентерит

Z22.3 Бактеріоносійство (субклінічна форма)

Іноді виділяють такі клінічні форми: гастроентерит, коліт, ентероколіт, проктит, септична форма, однак загальновизнаної клінічної класифікації немає.

Перебіг кампілобактеріозу залежить від виду збудника і преморбідного стану організму. Розвитку хвороби сприяють хронічні захворювання травного каналу. Інкубаційний період триває 1—6 днів, можливі коливання від кількох годин до 10 днів.

*Гастроінтестинальна форма* хвороби починається гостро з підвищення температури тіла, ознобу, загальної слабості, головного болю, болю у м'язах і суглобах, зниження апетиту. Майже у половини хворих виникають нудота і блювання (переважно одноразове). Одночасно з'являється переймистий біль у животі з локалізацією в надчеревній ділянці, навколо пупка, унизу живота. Біль часто передує дефекації і тимчасово зникає після неї; іноді він надзвичайно інтенсивний і нагадує клінічну картину гострого живота. Пронос у більшості хворих починається в 1-у добу захворювання. Спочатку випорожнення кашкоподібні, але дуже швидко набувають рідкої консистенції, стають пінистими, з різким неприємним запахом. На 2—3-й день хвороби з'являються ознаки коліту: у випорожненнях є домішки слизу і крові. Частота випорожнень — від 2—3 до 10 разів на добу і більше. Їх нормалізацію спостерігають на 4—5-й день хвороби, іноді пізніше. Тенезми і несправжні позиви на дефекацію виникають дуже рідко. Гарячка триває 4—5 днів. Під час пальпації живота визначають шум плескоту, гурчання в навколопупковій ділянці, болючість, ущільнення і спазм сигмоподібної кишки. Печінка і селезінка не збільшені.

Тяжкий перебіг гастроінтестинальної форми кампілобактеріозу супроводжується гарячкою до 40 °С, значною інтоксикацією. Можливі марення, потьмарення свідомості. Частота випорожнень сягає 20 разів на добу; вони рідкі, рясні, з домішками слизу і крові. Блювання багаторазове, виснажливе. Часто розвивається помірне або тяжке зневоднювання.

Період реконвалесценції триває від 2—3 днів до 3 тиж. Після нормалізації випорожнень відчуття дискомфорту і біль у животі можуть зберігатися тривалий час. Можливі рецидиви.

*Септична форма* трапляється рідко (1 %). Захворювання виникає переважно у дітей перших місяців життя й у дорослих із хворобами, що супроводжуються розвитком імунодефіциту (ВІЛ-інфекція, онкологічні захворювання, цукровий діабет, туберкульоз, цироз печінки тощо). Початок стрімкий — підвищення температури тіла понад 39—40 °С супроводжується багаторазовим ознобом і профузним потовиділенням; гарячка інтермітивна або гектична. Синдром токсикозу надзвичайно виражений: хворі загальмовані, свідомість потьмарена. Швидко розвиваються виснаження хворих, зменшення маси тіла. З'являються біль у животі, блювання, пронос. Уже з перших днів хвороби розвиваються органні ураження — збільшуються печінка і селезінка, можлива жовтяниця. Під час огляду виявляють тахікардію, артеріальну гіпертензію, глухість тонів серця. Часто приєднується пневмонія. Перебіг може ускладнитися емпіємою плеври, абсцесом легень, печінки, мікроабсцесами у нирках. Утворення гнійних вогнищ значно погіршує перебіг і прогноз хвороби. Часто виникають перикардит, ендокардит, холецистит, тромбофлебіт, артрит.

*Хронічна форма* кампілобактеріозу від самого початку захворювання розвивається як первинно-хронічна інфекція без гострої фази, має тривале поступове прогресування. Температура субфебрильна, тривала й хвилеподібна. Характерні загальна слабість, пітливість, зниження працездатності, безсоння, дратівливість, чергування проносу і закрепу. У хворих зменшується маса тіла. Іноді з'являються нудота, блювання. Спостерігають вогнищеві ураження: кон'юнктивіт, кератит, фарингіт, у жінок — вульвовагініт. Іноді розвиваються артрит, тромбофлебіт, ендокардит, менінгіт, вузлувата еритема. За перебігом хронічний кампілобактеріоз є хроніосепсисом.

У значному відсотку випадків реєструють *субклінічну форму*.

## УСКЛАДНЕННЯ

При гастроінтестинальній формі можуть виникати термінальний ілеїт і мезаденіт із розвитком перитоніту або кишкової кровотечі. У 2 % хворих на кампілобактеріоз через 1—2 тиж. від початку хвороби розвивається реактивний артрит. Описані випадки вузлуватої еритеми, синдрому Гієна—Барре. На тлі високої температури тіла можуть з'являтися ознаки ННГМ. Септична форма ускладнюється розвитком ІТШ, ДШ.

Прогноз зазвичай сприятливий. Більш серйозний прогноз при генералізованих формах у дітей, вагітних, а також за наявності тяжких супутніх захворювань, коли летальність може сягати 20—30 %. Особливо високі показники летальності в разі приєднання менінгіту й ендокардиту.

## ДІАГНОСТИКА

Клінічні критерії не є характерними, тому велике значення має специфічна діагностика.

У клінічному аналізі крові виявляють помірний нейтрофільний лейкоцитоз зі зрушенням формули вліво, що корелює зі ступенем тяжкості.

Основний метод діагностики — бактеріологічний. Матеріалом для дослідження є випорожнення, при генералізованій формі — сеча, кров, спинномозкова рідина, вміст гнояків, флегмон. Культивування здійснюють на агарі на основі тіогліколевого середовища чи з додаванням брильянтового зеленого (середовище Бутцлера, Скірроу, Campy-BAP), на середовищі Мюллера—Хінтона, бруцельозному агарі тощо.

Серологічну діагностику проводять з парними сироватками, взятими з інтервалом 10—14 днів. Це РНГА (титр 1:20), РЗК (титр 1:32), РІСА (титр 1:160), РА (титр 1:200). Застосовують ІФА, ПЛР.

## ЛІКУВАННЯ

Показання до госпіталізації такі самі, як і в разі інших кишкових інфекцій. Дієту підбирають індивідуально. При затяжній і генералізованій формах необхідна дієта, яка забезпечує підвищену потребу організму у вітамінах, білках, вуглеводах.

Етіотропне лікування призначають при колітному варіанті гастроінтестинальної форми, при генералізованій і хронічній формах кампілобактеріозу, а також усім хворим з обтяженим преморбідним тлом. За рекомендаціями ВООЗ, нині призначають азитроміцин 0,5 г 1 раз на добу всередину впродовж 3 діб. Можливе застосування ципрофлоксацину по 0,5 г 1 раз на добу всередину протягом 5—7 днів. Також призначають препарати другої лінії — кліндаміцин по 0,15—0,3 г 3 рази на добу всередину впродовж 5 днів або доксициклін по 0,2 г 1 раз на добу всередину протягом 3 днів, або левофлоксацин по 0,5 г 1 раз на добу всередину впродовж 3 днів. У деяких випадках потрібні повторні курси етіотропних засобів або заміна препаратів при їх клінічній неефективності, що може бути пов'язано з наростаючою резистентністю кампілобактерій до антибіотиків.

У тяжких випадках, зокрема при кампілобактеріозному сепсисі, використовують цефтріаксон по 0,5 г 2 рази на добу внутрішньовенно впродовж 7 днів.

Патогенетичну терапію проводять так само, як і при інших гострих кишкових інфекціях. У разі розвитку дисбіозу його лікування проводять після відміни антибактерійних препаратів.

## ПРОФІЛАКТИКА

Основу складають ветеринарно-санітарні заходи, спрямовані на запобігання інфікованості тварин і птахів, проведення винищувальних і лікувальних заходів серед хворих тварин. Запобігання поширенню хвороби починають із контролю за якістю кормів, дотримання правил утримання тварин і птахів у господарствах і на фермах. Здійснюють ветеринарно-санітарну експертизу на бойнях, дотримуються санітарно-гігієнічних вимог до технології приготування і зберігання молочних продуктів, м'яса тварин і птиці. Для специфічної профілактики кампілобактеріозу тварин застосовують різні вакцини.

Засоби специфічної профілактики для людей відсутні. Проводять загальні санітарно-протиепідемічні заходи, аналогічні таким при інших кишкових інфекціях. З метою профілактики госпітального кампілобактеріозу бактеріологічне дослідження слід проводити всім хворим, яких госпіталізують в інфекційні відділення з гострими кишковими захворюваннями незалежно від діагнозу, а також усім хворим соматичних стаціонарів у разі виявлення у них симптомів дисфункції кишок.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Кампілобактеріоз — гостра інфекційна хвороба із групи зоонозів, спричинювана бактеріями роду Campylobacter, яка характеризується переважним ураженням травного каналу, гарячкою, загальною інтоксикацією.
- Джерелом інфекції можуть бути велика рогата худоба, кури, свині, вівці, індики, собаки, кішки, мишоподібні гризуни, в окремих випадках — людина.
- Механізм передачі — фекально-оральний, шляхи передачі — аліментарний, водний, контактно-побутовий.
- Для підтвердження діагнозу кампілобактеріозу застосовують бактеріологічний (із використанням особливих умов культивування і спеціальних середовищ) та серологічні методи.
- Через відсутність характерних клінічних ознак усім хворим із симптомами гострих кишкових інфекцій слід проводити специфічну діагностику кампілобактеріозу.
- Провідним методом лікування є антибіотикотерапія, основним препаратом вважають азитроміцин.
- Профілактичні заходи — дотримання санітарних норм забою тварин і переробки м'яса, правил особистої гігієни. Специфічну профілактику для людей не розроблено.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Схарактеризуйте основні властивості кампілобактеріозу.
2. Яка епідеміологія кампілобактеріозу?
3. Опишіть патогенез захворювання.
4. Перерахуйте клінічні форми кампілобактеріозу.
5. Назвіть клінічні прояви захворювання.
6. Які ускладнення і прогноз при кампілобактеріозі?
7. Укажіть клінічні критерії і методи лабораторної діагностики кампілобактеріозу.
8. Назвіть принципи лікування пацієнтів із кампілобактеріозом.
9. Яких профілактичних заходів вживають при кампілобактеріозі?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **До якої групи інфекційних хвороб належить кампілобактеріоз:**
   A. Інфекції дихальних шляхів
   B. Кишкові інфекції
   C. Інфекції крові
   D. Інфекції зовнішніх покривів
   E. Ранові інфекції
2. **Збудником кампілобактеріозу є:**
   A. Campylobacter
   B. Salmonella
   C. Rickettsia
   D. Yersinia
   E. Treponema
3. **Середній інкубаційний період при кампілобактеріозі триває:**
   A. 1–3 доби
   B. 12–15 діб
   C. 2–3 міс.
   D. 2–10 діб
   E. 16–21 добу
4. **Джерелом інфекції при кампілобактеріозі є:**
   A. Бактеріоносій
   B. Кури
   C. Риби
   D. Змії
   E. Жаби
5. **Який механізм передачі інфекції при кампілобактеріозі?**
   A. Повітряно-краплинний
   B. Фекально-оральний
   C. Трансмісивний
   D. Рановий
   E. Контактний
6. **Септична форма кампілобактеріозу частіше виникає у:**
   A. Дітей
   B. Ослаблених дорослих
   C. Осіб похилого віку
   D. Осіб з імунодефіцитом
   E. Усі відповіді правильні
7. **При кампілобактеріозі реєструють усі перераховані нижче форми, окрім:**
   A. Гастроінтестинальної
   B. Септичної
   C. Хронічної
   D. Субклінічної
   E. Бубонної
8. **При кампілобактеріозі спостерігають такі ускладнення:**
   A. Апендицит
   B. Перитоніт
   C. Реактивний артрит
   D. ДВЗ-синдром
   E. Усі відповіді правильні
9. **Провідним методом підтвердження діагнозу кампілобактеріозу є:**
   A. Серологічне дослідження
   B. Імунологічне дослідження
   C. Бактеріологічне дослідження
   D. Біологічний метод
   E. Шкірна проба

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

1 – B; **2** – A; **3** – D; **4** – B; **5** – B; **6** – E; **7** – E; **8** – E; **9** – C.

# КИШКОВИЙ ЄРСИНІОЗ

Кишковий єрсиніоз (лат. *yersiniosis*; син.: єрсиніоз) – захворювання, спричинюване Yersinia enterocolitica, яке характеризується фекально-оральним механізмом передачі, поліморфізмом клінічних симптомів: інтоксикацією, ураженням травного каналу і суглобів, екзантемою.

## ВСТУП

Кишковий єрсиніоз реєструють повсюдно. Найчастіше захворювання трапляється в країнах Північної і Західної Європи, у Великій Британії, Японії, США, Канаді й Росії. Кишковий єрсиніоз посідає сьоме місце у структурі гострих кишкових інфекцій, а третє-четверте – серед бактерійних збудників, які їх спричинюють. В Україні реєструють спорадичні випадки і навіть епідемічні спалахи кишкового єрсиніозу.

## ЕТІОЛОГІЯ

Y. enterocolitica належить до роду Yersinia, родини Enterobacteriaceae, що включає декілька видів бактерій, з яких у патології людини найбільше поширені Y. enterocolitica, Y. pseudotuberculosis, Y. pestis. Y. enterocolitica – грамнегативна рухлива паличкоподібна бактерія, що має капсулу, росте на звичайних поживних середовищах, продукує ендотоксин.

Єрсинії стійкі в навколишньому середовищі, здатні до репродукції в досить широкому діапазоні температур (від 2 до 40 °С). Оптимальна температура для росту становить 2–5 °С (це мікроорганізми із психрофільними властивостями – від грец. *psychros* – холодний, *phileo* – люблю), тому вони активно розмножуються за температури побутових холодильни-

ків і зимових овочесховищ, що зумовлює контамінацію єрсиніями різних продуктів харчування, особливо овочів, у процесі їх зберігання. Бактерії гинуть при кип'ятінні, висиханні, під впливом сонячного світла і дезінфекційних засобів. Пастеризація не завжди інактивує єрсинії.

Антигенні відмінності дають змогу виділити 6 біотипів і 76 серотипів збудника. Y. enterocolitica має виражену патогенність унаслідок дії різних чинників: адгезії, колонізації на поверхні кишкового епітелію, ентеротоксигенності, інвазивності й цитотоксичності, які різною мірою виражені у різних серотипів і штамів збудника, що пояснює різноманітність клінічних форм кишкового єрсиніозу. Ентероколітні єрсинії мають загальні антигени з іншими ентеробактеріями, що може зумовлювати утворення відповідних антитіл й ускладнювати серологічну діагностику. Патогенні збудники захворювання мають гетерогенні антигени, споріднені антигени різних органів і тканин, що спричинює утворення автоантитіл і поліорганність ураження.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Кишковий єрсиніоз належить до сапрозоонозних інфекцій, при яких для існування збудника як виду необхідна паразитична фаза в організмі тварин, а можливість самостійної життєдіяльності в навколишньому середовищі сприяє тривалій персистенції єрсиній поза макроорганізмом. Основний резервуар Y. enterocolitica в природі — ґрунт. Є думка, що у ґрунтовій екосистемі патогенні єрсинії мають своїх хазяїнів, які забезпечують безперервність епізоотичного процесу. Різні гідробіонти можуть бути хазяями Y. enterocolitica, а температура, вологість, хімічний склад ґрунту впливають на тривалість життєдіяльності єрсиній, їх вірулентність і біохімічну активність. Вторинні резервуари інфекції — гризуни, сільськогосподарські (свині, рогата худоба, кролі тощо) і домашні тварини (кішки, собаки), птиця. Основним джерелом зараження людини є сільськогосподарські й свійські тварини, рідше — гризуни. Цей вид єрсиніозу у тварин перебігає у вигляді носійства і маніфестних форм (діарея, мастит, генералізована інфекція).

Механізм зараження кишковим єрсиніозом — фекально-оральний, шляхи передачі: аліментарний, водний і побутовий. Зазвичай людина інфікується при вживанні продуктів тваринництва, контамінованих Y. enterocolitica (молока, молочних продуктів, м'яса, тушок курчат, яєць), а також овочів і фруктів. Водний шлях зараження трапляється рідше; його спостерігають при вживанні забрудненої води колодязів, відкритих водойм, природних джерел, в окремих випадках — водопровідної води. Зрідка джерелом зараження може стати хвора людина або бактеріоносій, і тоді за певних умов (стаціонар, дитячий колектив, санаторій, сім'я) можливий побутовий шлях передачі Y. enterocolitica.

## ПАТОГЕНЕЗ

Оскільки збудник потрапляє в організм людини перорально, патогенез кишкового єрсиніозу представляють у вигляді таких послідовних етапів:

*Зараження — проникнення збудника.* Більшість єрсиній долає захисний бар'єр шлунка, де розвивається катарально-ерозивний гастродуоденіт.

*Потрапляння єрсиній у кишки, їх репродукція, місцева запальна реакція, проникнення збудника в лімфатичні вузли.* Надалі єрсинії накопичуються у кишках, де відбувається адгезія до епітеліальних клітин клубової і сліпої кишки, переважно в ділянці пейєрових бляшок. Y. enterocolitica проникає в епітеліоцити: спостерігається цитотоксичне ураження цитоплазми і розмноження бактерій на поверхні епітелію. Ентеротоксигенні штами Y. enterocolitica виділяють термостабільний ентеротоксин, який активує аденілатциклазу ентероцитів із подальшим підвищенням внутрішньоклітинної концентрації біологічно активних речовин (цАМФ, цГМФ), що призводить до порушення водно-електролітного балансу і всмоктування. Накопичення єрсиній у кишках зумовлює формування запального вогнища з утворенням ерозій, гнійно-некротичних нальотів, мікроабсцесів. Розвивається термінальний ілеїт, іноді апендицит. Проникнення єрсиній у регіонарні лімфатичні вузли спричинює мезаденіт, а також виникнення мікроабсцесів. У червоподібному відростку запальний процес частіше має катаральний характер, але можливий розвиток деструктивних форм захворювання з подальшою появою ознак перитоніту. На цьому етапі інфекційний процес може завершитися, що зумовлює виникнення локалізованих форм захворювання.

Однак за наявності високовірулентних штамів Y. enterocolitica, при зниженні реактивності організму і неспроможності місцевих факторів захисту можлива генералізація процесу інвазивним або неінвазивним шляхом.

*Бактеріємія.* При інвазивному шляху генералізації інфекції слідом за мезаденітом виникають бактеріємія, токсинемія, бактерійно-токсичне ураження багатьох органів і систем, насамперед печінки, селезінки, лімфатичних вузлів, нирок, суглобів, серця, легень, нервової системи тощо.

*Паренхіматозна дисемінація.* При зараженні цитотоксичними та інвазивними штамами Y. enterocolitica можливий неінвазивний шлях проникнення через слизову оболонку кишки всередині фагоцита, що призводить до швидкої паренхіматозної дисемінації збудника, утворення гранульом, де на тлі незавершеного фагоцитозу відбувається розмноження й накопичення єрсиній.

*Повторна генералізація, утворення нових вогнищ запалення, розвиток автоімунних і алергійних реакцій.* Наявність специфічних гранульом зумовлює вторинну бактеріємію з утворенням вторинних вогнищ запалення, що призводить до виникнення рецидивів захворювання, вторинно-вогнищевих форм (пієлонефрит, синовіт, артрит, менінгіт, міокардит, вузлувата еритема та ін.), затяжного і хронічного перебігу. У деяких випадках Y. enterocolitica може відігравати роль "тригера" в стимуляції імунопатологічних процесів із розвитком системних захворювань (хвороби Рейтера, Крона, Шегрена, ревматоїдний артрит, автоімунні тиреоїдит і гепатит, ендо- і міокардит, перикардит).

*Звільнення від інфекції.* Заключна фаза патогенезу — елімінація збудника з організму, що призводить

до одужання, — настає в результаті підвищення фагоцитної активності лейкоцитів, утворення специфічних антитіл (клітинно-гуморальний імунітет). Імунітет після перенесеного кишкового єрсиніозу нестійкий, описані повторні захворювання.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Загальноприйнятої клінічної класифікації кишкового єрсиніозу не існує. Згідно з МКХ-10 єрсиніоз реєструють як:

A04.6 Ентерит, спричинений Yersinia enterocolitica

A28.2 Позакишковий (екстраінтестинальний) єрсиніоз

Прояви кишкового єрсиніозу вирізняються поліморфізмом. Захворюванню тією чи іншою мірою властиві гострий початок, інтоксикація, катаральний синдром, ураження травного каналу і суглобів, екзантема, збільшення печінки і лімфатичних вузлів. Інкубаційний період триває від 15 год до 7 діб (у середньому 2—3 дні).

*Гастроінтестинальна форма* реєструється найчастіше. Захворювання починається гостро з болю в животі (помірного або інтенсивного, постійного або переймистого характеру), який локалізується в середній частині живота, надчеревній або правій здухвинній ділянці, іноді з нудоти, блювання. Випорожнення рідкі, смердючі, від 4—5 до 20 разів на добу, у дуже тяжких випадках — з помірними домішками слизу і крові. Можливе зневоднювання, яке, однак, дуже рідко супроводжується розвитком значних гемодинамічних змін. Одночасно з гастроінтестинальними проявами спостерігають симптоми інтоксикації: озноб, підвищення температури тіла до 38—39 °С, головний біль, загальна слабість, ломота в тілі, міалгії. Деяких хворих турбують незначне дертя в горлі, помірний нежить; у них виявляють гіперемію ротоглотки за типом гранульозного фарингіту, зрідка енантему або ерозії на піднебінні. Язик обкладений білим нальотом, нерідко з гіпертрофованими сосочками. Також ознаками захворювання можуть бути біль у суглобах, різі при сечовипусканні, ін'єкція склер, лімфаденопатія, гіперемія шкіри. У 25 % хворих на 1—2-й день хвороби на тулубі й кінцівках виникає дрібноплямистий, розеольозний, плямисто-папульозний або уртикарно-папульозний висип, який досить швидко зникає. У третини хворих збільшується печінка. Можлива стерта форма без інтоксикації, із незначними симптомами ураження травного каналу. Тривалість захворювання — від 4—5 до 14 днів, спостерігаються загострення і рецидиви.

*Абдомінальна форма*, до якої належать такі варіанти перебігу, як мезаденіт, термінальний ілеїт, апендицит, розвивається у 10 % хворих на єрсиніоз. Провідний симптом — біль у животі, постійний або переймистий, спочатку без певної локалізації, який через кілька годин — 1—2 дні концентрується у черевній або правій здухвинній ділянці. Під час пальпації живота виявляють локальну болючість в ілеоцекальній (клубово-сліпокишковій) ділянці, нерідко перитонеальні ознаки. Іноді при вираженому мезаденіті визначають притуплення перкуторного звуку у правій здухвинній ділянці (позитивний симптом Падалки). У разі проведення лапаротомії з приводу підозрюваного апендициту виявляють мезаденіт або термінальний ілеїт, або апендицит (катаральний, рідше деструктивний). Нерідко в черевній порожнині є незначний серозний або серозно-геморагічний випіт. Абдомінальна форма супроводжується, як правило, помірною інтоксикацією і синдромом гастроентериту, в окремих випадках з'являються висип і незначні катаральні симптоми. Термінальний ілеїт характеризується запаленням дистального відділу клубової кишки із брижовим аденітом, нерідко має рецидивний, затяжний, а іноді й ускладнений перебіг (некроз слизової оболонки, виразковий ілеїт, перитоніт, стеноз дистального відділу клубової кишки, спайкова хвороба). Єрсиніозний мезаденіт має тенденцію до рецидивів і хронізації. За сприятливого перебігу абдомінальна форма закінчується одужанням через 3—6 тиж.

*Генералізована форма* кишкового єрсиніозу розвивається слідом за локалізованими, однак нерідко трапляється і первинно-генералізована форма, зумовлена високовірулентними штамами збудника. Характерними ознаками є гострий початок хвороби з підвищенням температури тіла до 38—40 °С, виражена інтоксикація (головний біль, запаморочення, загальна слабість, міалгія), поєднання диспепсичного і катарального синдромів, висипу на шкірі й слизовій оболонці ротоглотки, артралгій і артритів. У 25 % хворих на цю форму спостерігають лімфаденопатію, збільшення печінки й селезінки, незначну жовтяничність склер і шкіри; розвивається гепатит. Висип (макулопапульозний, рідше дрібноплямистий) частіше з'являється на 2—3-й день хвороби, локалізується на тулубі, обличчі, кінцівках, навколо великих суглобів. Можливі й інші варіанти висипу: розеольозний, геморагічний, папульозний, еритематозний (кільцеподібна, плямиста, ексудативна еритема). Висип зберігається впродовж 1—10 днів. Спостерігають глухість тонів серця, лабільність пульсу й артеріального тиску. Під час пальпації живота виявляють болючість і гурчання в ілеоцекальній ділянці. Може розвиватися токсичний нефрит. Перебіг змішаного варіанту генералізованої форми зазвичай сприятливий, однак у третини хворих спостерігають загострення і рецидиви. У певної частки хворих на єрсиніоз перебіг набуває затяжного чи хронічного характеру, унаслідок чого можуть розвиватися системні захворювання.

Септичний і септикопіємічний варіанти генералізованого кишкового єрсиніозу розвиваються у хворих із тяжкими супутніми захворюваннями й імунодефіцитними станами. Захворювання починається гостро, супроводжується високою і тривалою гарячкою (від кількох місяців до 1 року) з ознобом, пітливістю, вираженою інтоксикацією, гепатоспленомегалією, жовтяничним синдромом, рецидивним (нерідко геморагічним) висипом, поліартритом, міокардитом, пневмонією, ураженням ЦНС. Блискавична форма єрсиніозного сепсису характеризується стрімким перебігом, розвитком ІТШ, ДВЗ-синдрому.

*Вторинно-вогнищева форма* може розвинутися на тлі або після будь-якої з перерахованих вище клінічних форм кишкового єрсиніозу, при цьому перші прояви захворювання (наприклад, гастроентерит) і вогнищеві ураження, що виникають згодом, відо-

кремлені тривалим періодом (від 4—6 тиж. до кількох місяців).

*Артритичний варіант* такої форми проявляється ураженням великих і дрібних суглобів. Можливий розвиток тендосиновітів і тендоперіоститів. Артрити реактивні, деструкція кісткової тканини, як правило, відсутня. Перебіг єрсиніозних артритів доброякісний, одужання настає через 2—4 тиж., рідше — 4—6 міс., але можливий і більш тривалий перебіг (до 2 років); також спостерігають резидуальні артралгії.

При єрсиніозному менінгіті менінгеальний симптомокомплекс поєднуються з деякими проявами єрсиніозу (висип, катаральний і суглобовий синдроми, ілеїт, збільшення печінки, лімфаденопатія).

Вузлувату еритему частіше спостерігають у жінок. Висип має вигляд болючих, розміром 2—4 см і більше підшкірних вузлів багряно-синюшного відтінку, розташованих симетрично на кінцівках, меншою мірою — на тулубі й обличчі; з'являється через 2—3 тиж. після перенесеної гастроінтестинальної або абдомінальної форми кишкового єрсиніозу, які часто перебігають субклінічно. Вузлуватий висип супроводжується інтоксикацією і поліартритом.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення розвиваються в разі тяжкого перебігу захворювання, пізньої госпіталізації хворих, наявності хронічних захворювань та імунодефіцитних станів, несвоєчасно розпочатої етіотропної терапії. Найбільш тяжкими ускладненнями, що призводять до смерті при генералізованих формах, є ІТШ і ДВЗ-синдром. Дифузний ілеїт може ускладнюватися некрозом слизової оболонки, перфорацією кишок і розвитком перитоніту, стенозом дистального відділу клубової кишки, спайковою хворобою. У результаті єрсиніозу можливий розвиток хронічних форм ілеїту, артритів, тироїдиту, увеїту, гломерулонефриту, захворювань сполучної тканини тощо. Септичний і септикопіємічний варіанти генералізованого єрсиніозу характеризуються високою летальністю — 30—60 %.

## ДІАГНОСТИКА

Клінічні ознаки не є характерними, тому велику роль відіграє специфічна діагностика.

Іноді в периферичній крові визначають нормоцитоз, лімфоцитоз, невелику кількість атипових мононуклеарів; у більш тяжких випадках — нейтрофільний лейкоцитоз, збільшення ШОЕ. При менінгіті — цитоз до 1000 кл/мкл (переважають нейтрофіли — 60—80 %), рівень білка помірно підвищений, рівень глюкози і хлоридів не перевищує норми. У більшості хворих зі збільшенням печінки виявляють помірну гіпербілірубінемію і підвищену активність амінотрансфераз. При септичному перебігу характерні гіперлейкоцитоз, анемія, збільшення ШОЕ.

*Специфічна діагностика* єрсиніозу включає бактеріологічний, серологічний, імунологічний методи. Матеріалом для бактеріологічного дослідження є випорожнення, сеча, змиви з ротоглотки, кров, мокротиння, жовч, спинномозкова рідина, операційний матеріал. Досліджуваний матеріал висівають у рідке середовище накопичення, витримують у термостаті за температури 4 °С протягом 3—5 діб (холодове збагачення) із подальшим посівом на щільні середовища Ендо, Лєвіна, Сєрова за температури 25—30 °С.

Серологічну діагностику використовують для виявлення специфічних антитіл до антигенів Y. enterocolitica з 2-го тижня хвороби в парних сироватках з інтервалом 10—14 днів. У ранній період найінформативнішою є ІФА з визначенням IgM і IgA, на 3—4-му тижні — ІФА, РА, РНГА, РЗК, реакція виявлення антитіл до білків зовнішньої мембрани єрсиній. Рівень титрів антитіл залежить від тяжкості й форми єрсиніозу. Діагностичний титр РНГА — 1:200, РА — 1:160.

Імунологічна діагностика ґрунтується на виявленні антигенів Y. enterocolitica в клінічному матеріалі (кров, сеча, випорожнення, слина тощо) до 10-го дня від початку хвороби (РІФ, реакція коаглютинації, радіоімуноферментний метод, РНІФ, РЛА). Наразі використовують ПЛР і метод імуноблотингу.

## ЛІКУВАННЯ

Проводять комплексну терапію з урахуванням клінічної форми, тяжкості й періоду захворювання. Етіотропна терапія на сучасному етапі, згідно з рекомендаціями ВООЗ, передбачає призначення дорослим фторхінолонів, серед яких перевагу віддають ципрофлоксацину по 0,5 г 2 рази на добу всередину або 0,4 г 2 рази на добу парентерально тривалістю від 7 діб до 1 міс. залежно від клінічного перебігу. За наявності менінгіту призначають пефлоксацин, який проникає через ГЕБ, по 0,4 г 2 рази на добу парентерально. У разі несептичного перебігу єрсиніозу рекомендують також сульфаметоксазол-триметоприм (ко-тримоксазол) по 0,8 г (у розрахунку на сульфаметоксазол) 2 рази на добу впродовж 3—7 діб. При генералізованому перебігу можливе застосування цефалоспоринів 3-го покоління, серед яких перевагу віддають цефтріаксону в дозі 1,0 г 2 рази на добу парентерально; тривалість уведення препарату залежить від клінічної ситуації. В окремих випадках можна призначати гентаміцин чи доксициклін. Найважливішим принципом антибіотикотерапії при генералізованих формах є безперервність і тривалість курсу антибіотикотерапії (до 7—10-го дня нормальної температури тіла). При септичних формах захворювання доцільним є введення 2—3 антибіотиків різних груп парентерально.

Патогенетична терапія включає застосування дезінтоксикаційних, десенсибілізувальних, вітамінних, метаболічних, антиоксидантних препаратів. Лікування хворих із вторинно-вогнищевою формою єрсиніозу є складним, його проводять за індивідуальною схемою. У разі рецидивного, затяжного перебігу єрсиніозного поліартриту, розвитку синдрому Рейтера, вузлуватої еритеми коротким курсом призначають ГКС. При суглобовому синдромі тривало застосовують НПЗП. Імунокоригувальну терапію призначають (після попереднього обстеження) на тлі імунодефіцитного стану, затяжного перебігу, вторинно-вогнищевих форм без автоімунних розладів.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактику слід проводити в кількох напрямах: санітарний контроль за водопостачанням; санітарно-гігієнічні заходи на об'єктах громадського харчування; дотримання правил транспортування, зберігання, приготування та реалізації продуктів харчування і готових страв; захист продуктових складів, овочесховищ від гризунів, дератизаційні заходи; ветеринарний контроль за тваринами; санітарно-освітня робота серед населення.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Актуальність проблеми кишкового єрсиніозу зумовлена значним поширенням серед тварин, очевидною складністю клінічної, лабораторної і диференціальної діагностики, наявністю рецидивів, затяжного і хронічного перебігу, можливістю розвитку автоімунних захворювань.
- Завдяки своїм психрофільним властивостям кишкові єрсинії здатні контамінувати продукти харчування в умовах сучасної урбанізації, що зумовлює сталу передачу інфекції людям.
- Клінічні прояви кишкового єрсиніозу характеризуються значним поліморфізмом, що ускладнює клінічну діагностику; основною формою перебігу є гастроінтестинальна.
- Лабораторна діагностика єрсиніозу ґрунтується на бактеріологічному методі дослідження з використанням способу холодового збагачення і серологічному методі (дослідження парних сироваток у РА, РНГА).
- Лікування єрсиніозу має бути комплексним. Етіотропними препаратами є антибіотики (фторхінолони, цефалоспорини) і ко-тримоксазол.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте характеристику збудника кишкового єрсиніозу.
2. Назвіть природний резервуар єрсиній, джерела інфекції, шляхи зараження.
3. Якими особливостями характеризується патогенез цього захворювання?
4. Перерахуйте клінічні форми кишкового єрсиніозу.
5. Дайте характеристику клінічних форм захворювання (локалізованих, генералізованих).
6. Назвіть клінічні і патогенетичні особливості вторинно-вогнищевих форм кишкового єрсиніозу.
7. Які ускладнення характерні для кишкового єрсиніозу?
8. Укажіть особливості лабораторної діагностики цього захворювання.
9. Назвіть принципи антибактерійного лікування кишкового єрсиніозу.
10. Яких профілактичних заходів уживають при кишковому єрсиніозі?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудником кишкового єрсиніозу є:**
   A. Haverhillia multiformis
   B. Campylobacter jejuni
   C. Yersinia enterocolitica
   D. Coxiella burnetii
   E. Yersinia pseudotubeculosis
2. **Який шлях зараження при кишковому єрсиніозі?**
   A. Водний (купання у водоймі)
   B. Аліментарний (споживання салату з тепличних огірків)
   C. Повітряно-краплинний
   D. Трансмісивний (через укус комарів)
   E. Статевий
3. **За якої температури відбувається "холодове збагачення" при бактеріологічному виділенні збудника кишкового єрсиніозу?**
   A. 1 °C
   B. 20 °C
   C. 10 °C
   D. 4 °C
   E. 15 °C
4. **При абдомінальній формі у хворих на кишковий єрсиніоз часто спостерігають:**
   A. Енцефаліт
   B. Холецистит
   C. Мезаденіт
   D. Гострий панкреатит
   E. Медіастиніт
5. **Найтиповішими проявами кишкового єрсиніозу є:**
   A. Гарячка, жовтяниця, біль у поперековій ділянці
   B. Біль у м'язах, герпангіна, пневмонія
   C. Загальна слабість, гарячка, парези
   D. Нежить, відчуття дертя в горлі, кашель
   E. Гарячка, біль у суглобах, рідкі випорожнення, висип
6. **Які характерні особливості висипу у хворих на кишковий єрсиніоз?**
   A. З'являється з 2—3-го дня хвороби
   B. З'являється на 7—8-й день хвороби на згинальних поверхнях кінцівок
   C. Характерна поява пустул
   D. Із 2-го дня спостерігається лущення елементів висипу
   E. Геморагії мають зірчастий характер

**7. Яке ускладнення найчастіше можна спостерігати при генералізованій формі кишкового єрсиніозу?**

A. Тромбоз мезентеріальних судин

B. Дегідратаційний шок

C. ІТШ

D. Гостру печінкову недостатність

E. Геморагічний шок

**8. Яким дослідженням можна підтвердити діагноз кишкового єрсиніозу?**

A. Клінічним аналізом крові

B. Біохімічним аналізом крові

C. Бактеріоскопічним дослідженням випорожнень

D. Вірусологічним дослідженням змиву з носа

E. Бактеріологічним дослідженням випорожнень

**9. Який препарат необхідно призначити хворому на кишковий єрсиніоз?**

A. Ципрофлоксацин

B. Специфічний імуноглобулін

C. Метронідазол

D. Пеніцилін

E. Фуразолідон

**10. Профілактичним заходом кишкового єрсиніозу в осередку є:**

A. Щоденна термометрія

B. Вакцинація

C. Дезінсекція

D. Дератизація

E. Уведення специфічного імуноглобуліну

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – C; **2** – B; **3** – D; **4** – C; **5** – E; **6** – A; **7** – C; **8** – E; **9** – A; **10** – D.

# ПСЕВДОТУБЕРКУЛЬОЗ

Псевдотуберкульоз (лат. *pseudotuberculosis*; син.: далекосхідна скарлатиноподібна гарячка) – захворювання, спричинюване Yersinia pseudotuberculosis, яке характеризується фекально-оральним механізмом передачі, поліморфізмом клінічного перебігу: інтоксикацією, екзантемою, ураженням травного каналу і суглобів, рецидивним перебігом.

## ВСТУП

Нині псевдотуберкульоз у вигляді спалахів і спорадичних випадків реєструють у різних областях України, Росії, середньоазіатських республіках, Японії, країнах Європи, Америки й Австралії.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник псевдотуберкульозу Y. pseudotuberculosis належить до роду Yersinia, родини Enterobacteriaceae. Це грамнегативна паличкоподібна бактерія, що не утворює спор, росте на звичайних і бідних на поживні речовини середовищах, є факультативним анаеробом із вираженими психрофільними властивостями (інтенсивний ріст відбувається за температури 2–4 °С), продукує ендотоксин. За антигенними відмінностями виділено 8 сероварів Y. pseudotuberculosis. Більшість штамів, виділених від людей, тварин та із навколишнього середовища, належить до серовару I. Оптимальна температура для росту Y. pseudotuberculosis становить 22–28 °С; також бактерії можуть розмножуватися за температури, яка варіює від 2 до 40 °С. У холодильнику (при 4–6 °С) вони здатні тривало зберігатися й розмножуватися на продуктах харчування, дуже стійкі до заморожування і відтаювання, можуть довго існувати в ґрунті й воді. Разом з тим Y. pseudotuberculosis чутливі до впливу сонячних променів, висихання, кип'ятіння, дії звичайних дезінфекційних засобів.

Y. pseudotuberculosis характеризується такими патогенними властивостями, як адгезія, колонізація на поверхні кишкового епітелію, ентеротоксигенність, інвазивність, цитотоксичність, виділення ендотоксину. Виявлено географічні відмінності цих властивостей – більш патогенними для людини є збудники псевдотуберкульозу, що їх виділяють в Японії, на Далекому Сході, у Китаї. Патогенність Y. pseudotuberculosis насамперед визначає інвазивна активність. З цим, зокрема, пов'язані часті випадки генералізації інфекції і труднощі виділення бактерії із випорожнень. Неоднорідність антигенної структури визначає внутрішньовидові антигенні зв'язки з чумною паличкою (вважають, що збудник псевдотуберкульозу є тією бактерією, з якої утворилася чумна паличка), і загальні для ентеробактерій антигенні зв'язки, зокрема із сальмонелами, бруцелами, шигелами, холерним вібріоном, протеєм, гафнією. Важливу патогенетичну роль відіграє антигенна подібність Y. pseudotuberculosis до деяких органних антигенів організму людини (щитоподібна залоза, синовіальні оболонки суглобів, еритроцити, печінка, нирки, селезінка, лімфатичні вузли, товста кишка, червоподібний відросток, загруднинна залоза та ін.), що зумовлює утворення автоантитіл і поліорганність уражень.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Псевдотуберкульоз належить до природно-осередкових зооантропонозних інфекцій. Захворювання значно поширене в світі, що зумовлено персистенцією єрсиній як в організмі теплокровних тварин і людини, так і в навколишньому середовищі (ґрунт, вода, рослинні субстрати). Це свідчить про належність їх, як і збудника кишкового єрсиніозу, до сапрозоонозів. При псевдотуберкульозі основним джерелом інфекції для людини є синантропні й дикі гризуни.

Механізм передачі – фекально-оральний, основний шлях – аліментарний. Найбільше значення мають овочі й коренеплоди, потім молочні продукти

(сир), недостатньо термічно оброблені м'ясні продукти і значно меншою мірою — фрукти, хлібобулочні та кондитерські вироби. Захворюваність на псевдотуберкульоз має тенденцію до подальшого зростання; реєструють як спорадичні випадки, так і спалахи. Спалахи псевдотуберкульозу бувають поширеними, коли захворювання уражує населення всього міста чи населеного пункту, і локальними, при яких захворювання обмежується одним колективом. Воно часто виникає після вживання свіжої капусти, моркви, зеленої цибулі, що тривалий час зберігалися в овочесховищах. Певна роль у поширенні псевдотуберкульозу належить вирощеним у теплицях зелені, огіркам, помідорам, зеленій цибулі. Друге місце посідає водний шлях передачі псевдотуберкульозу. Він зазвичай реалізується при вживанні води з відкритих водойм, контамінованої випорожненнями тварин. Людина не є джерелом інфекції.

Ріст захворюваності в розвинених країнах пов'язаний із порушенням екологічної рівноваги в природі, збільшенням чисельності гризунів, прискоренням урбанізації, створенням великих складів продуктів, особливо овочесховищ, порушенням санітарно-гігієнічних норм зберігання продуктів харчування, зростанням забезпеченості населення холодильниками, підвищенням частки громадського харчування в містах.

Псевдотуберкульоз реєструють в усіх вікових групах, однак значно менше на нього хворіють діти віком до 2 років і дорослі віком понад 50 років, що пояснюється їх меншим зв'язком із громадським харчуванням. Захворювання реєструють протягом усього року, але частіше сезонний пік припадає на зимово-весняний період. Останніми роками випадки псевдотуберкульозу трапляються й у весняно-літній період унаслідок споживання ранніх і тепличних овочів.

## ПАТОГЕНЕЗ

У більшості випадків зараження псевдотуберкульозом можливе лише при перевищенні певної концентрації бактерій у продуктах харчування або воді. При високій інфікувальній дозі на слизових оболонках ротової частини горла розвивається катаральний процес. Унаслідок подолання збудником кислотного бар'єра шлунка виникають катарально-ерозивні зміни його стінки. У місцях основної локалізації збудника (дистальний відділ клубової кишки, сліпа кишка) розвиваються запальні зміни катарального, катарально-геморагічного і навіть виразково-некротичного характеру. Під впливом ендотоксину виникає короткотривала секреторна діарея, зумовлена активацією аденілатциклазної системи в кишковому епітелії. Певну роль у розвитку діареї відіграють простагландини. Y. pseudotuberculosis має високий інвазивний потенціал, проникає в ентероцити, далі в слизову оболонку і підслизовий шар кишки, лімфоїдні утвори кишкової стінки, регіонарні мезентеріальні лімфатичні вузли, червоподібний відросток. В уражених органах і тканинах розвивається запалення. Характерні гіперемія і гіперплазія мезентеріальних лімфатичних вузлів із утворенням мікроабсцесів. На рівні підслизового шару кишки єрсинії вступають у взаємодію із клітинами СМФ, де відбувається неповне внутрішньоклітинне перетравлювання їх. Унаслідок цього бактерії накопичуються у фагоцитах, стимулюючи розвиток лейкоцитної інфільтрації. Розмноження в епітеліоцитах і макрофагах супроводжується розпадом заражених клітин. Утворюються ерозії і виразки, мікроабсцеси в мезентеріальних лімфатичних вузлах (термінальний ілеїт, апендицит, мезаденіт). У червоподібному відростку запальний процес частіше має катаральний характер, але можливе виникнення деструктивних форм захворювання з подальшим розвитком перитоніту. На цьому етапі інфекційний процес може завершитися, спостерігаються локалізовані форми захворювання.

Усмоктування в кров ендотоксину збудника зумовлює синдром інтоксикації. Інвазивні його штами проникають у кров, призводячи до бактеріємії, токсинемії і розвитку гепатолієнального синдрому. Паренхіматозна дифузія бактерій спричинює ураження багатьох органів і систем із утворенням дрібних некротичних вогнищ (гранульом) або мікроабсцесів, а також розвитком дистрофічних змін. У клінічному аспекті ці механізми відповідають розвитку генералізованої форми інфекції з органними ураженнями запального і, рідко, септичного характеру.

У патогенезі псевдотуберкульозу крім інфекційно-токсичних важливу роль відіграють алергійні компоненти. Розвиваються алергійні реакції сповільненого і негайного типів, вивільняються біологічно активні речовини. Ліпополісахариди збудників стимулюють В-лімфоцити й макрофаги, опосередковано впливаючи на алергійні й автоімунні процеси, зумовлюючи активацію автореактивних клонів, що продукують відповідні автоантитіла проти колагену 1-го й 2-го типів. Для гострої стадії хвороби характерні численні порушення клітинного імунітету: зменшення кількості Т-лімфоцитів, незначне збільшення кількості В-лімфоцитів. При псевдотуберкульозі з масивною дозою інфекту виявлено виснаження Т-незалежної зони лімфатичних вузлів і селезінки внаслідок утворення в них великих вогнищ некрозу, що призводить до пригнічення синтезу специфічних IgM і IgG.

Оскільки псевдотуберкульозні єрсинії мають певну антигенну подібність до антигенів сполучної тканини організму людини (інтерстицію міокарда, синовіальних оболонок суглобів, ендотелію кишок та ін.), у ході інфекційного процесу відбувається утворення і накопичення автоантитіл, їх фіксація інтерстиційними клітинами і формування автоімунних комплексів, порушення імунопатологічного процесу. Автоімунні комплекси спричинюють виникнення вторинно-вогнищевої клінічної форми псевдотуберкульозу, а також з часом зумовлюють розвиток системних захворювань сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, хвороба Рейтера та ін.). Вважають, що псевдотуберкульоз прямо пов'язаний із розвитком синдрому Кавасакі.

Розвиток рецидивних і хронічних форм псевдотуберкульозу зумовлений здатністю збудників до внутрішньоклітинного паразитування у вигляді L-форм, незавершеністю фагоцитозу, індивідуальними особливостями клітинних і гуморальних імунних реакцій, зокрема виникненням автоімунних реакцій.

Заключна стадія патогенезу — елімінація збудника з організму, що приводить до одужання, — настає в результаті підвищення фагоцитної активності лейкоцитів, утворення специфічних антитіл (клітинно-гуморальний імунітет). Імунітет унаслідок перенесеного псевдотуберкульозу стійкий, але типоспецифічний.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 псевдотуберкульоз реєструють у блоці кишкових інфекцій за кодом А04.8 Інші уточнені бактерійні кишкові інфекції.

*За тривалістю перебігу* псевдотуберкульоз буває гострим (до 3 міс.), затяжним (до 6 міс.), хронічним (понад 6 міс.).

*За ступенем тяжкості* виділяють легкий, середньої тяжкості, тяжкий перебіг хвороби. Дотепер єдиної класифікації захворювання не існує.

Клінічна картина псевдотуберкульозу характеризується великою розмаїтістю форм і варіантів.

Інкубаційний період становить 3—18 днів, але частіше 7—10 днів. В окремих випадках він скорочується до 2—3 діб.

*Генералізована форма (ДСГ)* розвивається у більшості хворих на псевдотуберкульоз. Захворювання здебільшого починається гостро зі швидкого підвищення температури тіла до 38—40 °С із вираженим ознобом. Украй рідко за 1—2 дні до початку хвороби можна спостерігати продромальні прояви. Підвищення температури тіла супроводжується головним болем різної інтенсивності, запамороченням, світлобоязню, болем у суглобах, м'язах, попереку, загальною слабістю, загальмованістю, безсонням, втратою апетиту. Турбує дертя в горлі, зрідка помірний біль при ковтанні. У частини хворих спостерігається біль у животі, рідкі випорожнення 2—3 рази на добу, нудота, іноді блювання.

Під час огляду виявляють гіперемію обличчя і шиї, незначну одутлість обличчя (симптом каптура, або капюшона), ін'єкцію судин кон'юнктиви і склер, гіперемію кистей і стоп (симптоми рукавичок і шкарпеток). Нерідко на тлі гіперемованого обличчя видно блідий носогубний трикутник. Слизова оболонка ротоглотки набрякла, гіперемована; можлива енантема на м'якому піднебінні, слизисто-гнійний наліт на мигдаликах, що нагадує клінічні прояви скарлатини. В окремих хворих на початку захворювання спостерігають кашель, нежить (закладення носа), виявляють лімфаденіт шийних лімфатичних вузлів.

У 1—5-й день у 90 % хворих з'являється висип, який симетрично локалізується на бічних поверхнях тулуба, животі, у пахвинно-стегнових і плечових трикутниках, на внутрішній поверхні верхніх кінцівок і стегон, накопичуючись у природних складках шкіри. Висип має дрібноплямистий характер (як при скарлатині!), значно рідше — плямисто-папульозний, папулоуртикарний, за типом вузлуватої і кільцеподібної еритеми. Характерним місцем появи висипу є навколосуглобові ділянки (частіше уражуються колінні, ліктьові, надп'ятково-гомілкові, променево-зап'ясткові суглоби). У деяких хворих за тяжкого перебігу псевдотуберкульозу висип набуває вираженого геморагічного характеру. Петехіально-геморагічні елементи висипу локалізуються переважно в природних складках шкіри у вигляді ліній темно-червоного, бурого чи фіолетового кольору, у вигляді смуг на бічних поверхнях тулуба; характерні симптоми джгута, щипка, що також нагадує висип при скарлатині. В окремих хворих висип виникає повторно. Висип зберігається впродовж 1—10 днів, на 2—3-му тижні хвороби з'являється висівкоподібне лущення шкіри тулуба і пластинчасте — долоней і стоп. У половини хворих у період розпалу захворювання виявляють зміни з боку опорно-рухового апарату (артралгії, моно- і поліартрити, синовіти), а також ССС (тони серця приглушені, відносна брадикардія, артеріальна гіпотензія, рідше — тахікардія, порушення ритму, у тяжких випадках на верхівці з'являється систолічний шум). У період розпалу у хворих з ДСГ визначають збільшення печінки й селезінки, жовтяничність шкіри і склер. Губи набряклі, червоного кольору. Язик обкладений нальотом, із гіпертрофованими сосочками по краю. До кінця 1-го тижня язик очищається від нальоту, набуває малинового кольору зі збільшеними сосочками. Під час пальпації живота в ілеоцекальній ділянці визначають гурчання, промацують болючу інфільтровану сліпу кишку. Ураження нирок у період розпалу ДСГ спостерігають у 20—30 % хворих. У поодиноких випадках на тлі тяжкого перебігу розвивається ГНН.

У периферичній крові — лейкоцитоз, зрушення лейкоцитної формули вліво, моноцитоз, відносна лімфопенія, збільшення ШОЕ.

*Інтестинальна форма* починається гостро з болю в животі, нудоти, незначного блювання, супроводжується помірним здуттям живота, гурчанням, проносом від 2—3 до 10—15 разів на добу; іноді з'являються симптоми дистального коліту — домішки слизу і крові у випорожненнях, несправжні позиви на дефекацію. Спостерігають ознаки інтоксикації: підвищення температури тіла до 38—39 °С із ознобом, головний біль, загальна слабість, ломота в тілі, міалгії, біль у суглобах. У 15—20 % хворих виникають дертя у горлі, нежить, кашель, осиплість голоса, різі під час сечовипускання, у них виявляють гіперемію, кон'юнктиви, ротоглотки, а також, як і при ДСГ, гіперемію й одутлість обличчя (симптом каптура), набряк та гіперемію долонь і стоп (симптоми рукавичок і шкарпеток). У 25 % хворих на 1—2-й день хвороби на тулубі й кінцівках з'являється дрібноплямистий висип, який швидко зникає ("ефемерний висип"). Язик обкладений біло-сірим нальотом, із гіпертрофованими сосочками. Так само, як і при ДСГ, можливе збільшення печінки й селезінки. Тривалість захворювання становить у середньому 5—7 днів, але зрідка можливий хронічний перебіг.

*Мезентеріальний лімфаденіт* характеризується болем у надчеревній, навколопупковій і правій здухвинній ділянках, різним за вираженістю й характером (постійний, ниючий, переймистий, інтенсивний). Абдомінальний синдром нерідко рецидивує. На цьому тлі можна визначати окремі симптоми подразнення очеревини, при значному збільшенні мезентеріальних лімфатичних вузлів виявляють притуплення перкуторного звуку у правій здухвинній ділянці, зрідка в осіб з недостатньою масою тіла вдається промацати ці вузли у правій здухвинній і навко-

лопупковій ділянках. Таким хворим іноді проводять оперативне втручання; при цьому спостерігають ін'єкцію та гіперемію клубової кишки з фібринозним нальотом на серозній оболонці (ілеїт) і збільшені мезентеріальні лімфатичні вузли діаметром 1,5—2,0 см. Червоподібний відросток зазвичай не змінений або незначно гіперемований. Часто у хворих наявні слабко виражені гастроінтестинальні, інтоксикаційні та інші ознаки псевдотуберкульозу (ефемерний нерясний висип, дистальний ціаноз, гіперемія кистей і стоп, ломота в м'язах і суглобах), які на тлі абдомінального болю є другорядними і нерідко залишаються неврахованими при встановленні діагнозу.

*Термінальний ілеїт* при псевдотуберкульозі розвивається як самостійна клінічна форма, так і на тлі інших ознак. Хворих турбує помірний нападоподібний або пульсівний біль у животі, який нерідко має рецидивний характер, супроводжується нудотою, у половини хворих — блюванням, рідкими або кашкоподібними випорожненнями до 2—3 разів на добу без патологічних домішок. Збільшується печінка. Хворі скаржаться на загальну слабість, відсутність апетиту, головний біль, артралгії. Живіт помірно здутий, болючий у правій здухвинній ділянці, сліпа кишка розширена, ущільнена, гурчить під час пальпації. Нерідко визначають симптоми подразнення очеревини, що ускладнює диференціальну діагностику до операції. Дистальний відділ клубової кишки різко набряклий зі щільними інфільтрованими стінками, серозна оболонка гіперемована, із дрібноточковими крововиливами і фібринозним нальотом. Термінальний ілеїт нерідко має рецидивний, затяжний, а іноді хронічний ускладнений перебіг (некроз слизової оболонки, виразковий ілеїт, перитоніт, стеноз дистального відділу клубової кишки, спайкова хвороба).

*Септична форма* псевдотуберкульозу супроводжується гектичною, постійною, ремітивною і тривалою гарячкою, вираженою інтоксикацією, гепатоспленомегалією, жовтяницею, рецидивним поліморфним (нерідко геморагічним) висипом, поліартритом, міокардитом, пневмонією, ураженням ЦНС. Блискавична форма сепсису характеризується стрімким перебігом, геморагічним висипом, розвитком ІТШ, ДВЗ-синдрому, ГНН.

До *вторинно-вогнищевих форм* належать ушкодження суглобів. Зазвичай вони поєднуються з іншими проявами захворювання — гарячкою, ознобом, висипом на шкірі, лімфаденопатією, диспептичним або ентеритним синдромом. У частини хворих артралгії мають генералізований характер, інтенсивні. Хворі скаржаться на біль у надп'ятково-гомілкових, променево-зап'ясткових, колінних, ліктьових суглобах, у поперековій ділянці. Біль виникає з перших днів хвороби й найбільше виражений протягом 1-го тижня, а надалі посилюється або знову виникає у разі рецидиву. У певної частини хворих на псевдотуберкульоз у гострий період хвороби розвиваються артрити. До процесу залучаються зазвичай 3—4 суглоби. Здебільшого уражуються надп'ятково-гомілкові й променево-зап'ясткові, рідше — колінні та плечові суглоби. Вони набряклі, шкіра над ними — гіперемована, рухи значно обмежені. Спостерігають болючість і нерухомість суглобів кистей і меншою мірою стоп. Звичайне ураження міжфалангових і суглобів кистей супроводжується їх малорухомістю й набряком, поєднуючись із вираженою гіперемією долонь. Ураження суглобів у більшості хворих мають симетричний характер.

*Синдром Рейтера* при псевдотуберкульозі проявляється одночасним ураженням очей (кон'юнктивіт, склерит), сечівника і суглобів, частіше колінних, надп'ятково-гомілкових, міжфалангових. У половини хворих на артрити розвиваються тендовагініти. Артрити реактивні. Захворювання проявляється тривалим, рецидивним перебігом із залученням до процесу нових суглобів, нерідко кистей і стоп. Тривалість артритів варіює від 1 міс. до 3 років.

*Гепатит* розглядають і як самостійний варіант псевдотуберкульозу, і як прояв будь-якого іншого варіанта. У цих хворих характерними ознаками є помірно виражені анорексія, нудота, біль під ребрами, короткочасне потемніння сечі, жовтяничність склер і шкіри. Зазначені зміни нетривалі, зберігаються протягом кількох днів, відповідаючи періоду розпалу захворювання, і зникають у процесі дезінтоксикаційної терапії.

При *менінгіті* псевдотуберкульозної етіології на тлі вираженого загальноінтоксикаційного синдрому менінгеальний симптомокомплекс поєднується з деякими проявами псевдотуберкульозу (висип, катаральний і суглобовий синдроми, ілеїт, збільшення печінки та субіктеричність шкіри і склер, лімфаденопатія).

В окремих хворих розвивається *вузлувата еритема*. Утворюються від кількох до 20 і більше болючих підшкірних вузлів багряно-синюшного кольору, розташованих симетрично на кінцівках, меншою мірою — на тулубі й обличчі. Вузлуватий висип супроводжується інтоксикацією і поліартритом. Захворювання триває від кількох днів до 2—3 тиж., перебіг сприятливий.

Тривалість *міокардиту* при псевдотуберкульозі може сягати кількох місяців, проте його перебіг сприятливий, недостатність кровообігу не розвивається.

## УСКЛАДНЕННЯ

При псевдотуберкульозі ускладнення розвиваються при тяжкому і середньотяжкому перебігу захворювання, у разі пізньої госпіталізації хворих, наявності тяжких хронічних захворювань та імунодефіцитних станів, несвоєчасно розпочатої етіотропної терапії. У половини хворих на псевдотуберкульоз виникають рецидиви — ранні (до 10-го дня нормальної температури тіла) і пізні (на 11-й день нормальної температури й пізніше). Рецидиви реєструють у хворих різних вікових груп, але трохи частіше — в осіб віком 20—30 років. Найбільш тяжкими ускладненнями, що призводять до летального наслідку при генералізованих формах, є ІТШ, ДВЗ-синдром. Дифузний ілеїт може ускладнитися некрозом слизової оболонки, перфорацією кишок і розвитком перитоніту, стенозом дистального відділу клубової кишки, спайковою хворобою. У результаті псевдотуберкульозу можливий розвиток хронічних форм ілеїту, артритів, тиреоїдиту, увеїту, гломерулонефриту, системних захворювань сполучної тканини тощо. Летальність при септичному перебігу сягає понад 30 %.

## ДІАГНОСТИКА

*Клінічна діагностика* псевдотуберкульозу ґрунтується на виявленні таких особливостей захворювання:

- типовий епідеміологічний анамнез (вживання термічно необроблених овочів із тривалими термінами зберігання);
- поліорганність ураження з поєднанням інтоксикаційного, гепатолієнального, катарального і суглобового синдромів, ураженням травного каналу, абдомінальним синдромом, лімфаденопатію; скарлатиноподібний висип, наявність симптомів каптура, рукавичок, шкарпеток; загострення і рецидиви протягом хвороби.

У загальному аналізі крові характерні помірний лейкоцитоз, нерідко незначна еозинофілія, помірний нейтрофільоз, незначне збільшення ШОЕ. При ураженні печінки в крові виявляють помірну гіпербілірубінемію, помірне підвищення активності амінотрансфераз. Ураження нирок супроводжується помірною протеїнурією, лейкоцитурією, мікрогематурією. Для септичного ураження характерні гіперлейкоцитоз, анемія, збільшення ШОЕ (до 40–60 мм/год). При менінгіті спинномозкова рідина прозора або трохи каламутна, цитоз до 600–700 кл/мкл, рідше – до 1000 кл/мкл (уміст нейтрофілів – 80–90 %), кількість білка помірно збільшена, рівень глюкози і хлоридів не перевищує норму.

*Специфічна діагностика* захворювань, спричинених Y. pseudotuberculosis, ґрунтується на бактеріологічних і серологічних методах дослідження. Матеріалом для бактеріологічного дослідження є кров, мокротиння, сеча, випорожнення, а також операційний матеріал. Досліджуваний матеріал висівають у рідке середовище збагачення, витримують у термостаті за температури 4 °С протягом 3–5 діб (холодове збагачення) з подальшим посівом на щільні середовища Ендо, Лєвіна, Сєрова за температури 28–30 °С.

Для ранньої діагностики псевдотуберкульозу найперспективнішими є методи виявлення специфічних антигенів – РІФ, РГНГА, РКА і РЛА. До провідних генетичних методів, які застосовують для діагностики псевдотуберкульозу, належать ПЛР і ДНК-зондування. Основні переваги цих методів – швидкість виконання аналізу (4–6 год), висока чутливість і специфічність (99 %). Крім того, ПЛР дає змогу вже в 1-у добу одержати попереднє підтвердження клінічного діагнозу при дослідженні випорожнень хворих.

Серологічна діагностика ґрунтується на появі або наростанні титру гуморальних антитіл до збудника псевдотуберкульозу. Певного значення ці методи набувають із 2-го тижня захворювання. Широко використовують РА і РНГА з діагностичним титром 1:160 і 1:100 відповідно. Однак через наявність спільних антигенних ознак з іншими бактеріями при псевдотуберкульозі часто спостерігають псевдопозитивні реакції. У ранній період найінформативнішим є ІФА з визначенням IgM і IgA, на 3–4-му тижні – ІФА, РА, РНГА, РЗК.

## ЛІКУВАННЯ

Хворі на псевдотуберкульоз підлягають госпіталізації в інфекційне відділення. Лікування проводять комплексно з урахуванням клінічної форми, тяжкості та періоду захворювання. Показана дієта № 2, № 4 або № 5 залежно від переважання тих чи інших проявів (ентерит, гепатит та ін.). Етіотропна терапія, згідно із сучасними рекомендаціями ВООЗ, передбачає призначення дорослим фторхінолонів, серед яких перевагу віддають ципрофлоксацину по 0,5 г 2 рази на добу всередину або по 0,4 г 2 рази на добу парентерально тривалістю від 7 діб до 1 міс. залежно від клінічного перебігу. За наявності менінгіту призначають пефлоксацин, який проникає через ГЕБ, по 0,4 г 2 рази на добу парентерально. За генералізованого перебігу можливе застосування цефалоспоринів, серед яких перевагу віддають цефотаксиму по 2,0 г 4–6 разів на добу або цефтріаксону в дозі 1,0 г 2 рази на добу парентерально; тривалість уведення препарату залежить від клінічної ситуації. За тяжкого септичного перебігу псевдотуберкульозу рекомендують застосування стрептоміцину по 1 г на добу або гентаміцину по 0,08 г 3 рази на добу, або тобраміцину по 0,16–0,24 г 1 раз на добу парентерально; тривалість курсу лікування залежить від клінічного випадку. Можливим на сучасному етапі вважають призначення ампіциліну по 0,5 г 4 рази на добу всередину (при септичному перебігу – по 1,0 г 6 разів на добу парентерально) або амоксициліну по 0,5 г 3 рази на добу всередину (при тяжкому перебігу – по 1–2 г 2 рази на добу внутрішньом'язово) курсами різної тривалості. При септичних формах захворювання доцільним є введення 2–3 антибіотиків різних груп внутрішньовенно. Найважливішим принципом антибіотикотерапії при генералізованих формах є безперервність і тривалість курсу лікування (до 10-го дня нормальної температури тіла). У випадках рецидивів псевдотуберкульозу необхідно проводити повторні курси терапії із заміною препаратів.

Патогенетична терапія включає дезінтоксикаційні, десенсибілізувальні, метаболічні препарати. При інтестинальній формі застосовують ентеросорбенти. Призначення пробіотиків і еубіотиків на тлі дисбіозу можна поєднувати із ферментними препаратами. Лікування хворих із вторинно-вогнищевою формою псевдотуберкульозу є складним, його проводять за індивідуальною схемою. У разі рецидивного, затяжного перебігу псевдотуберкульозного поліартриту, при синдромі Рейтера, вузлуватій еритемі призначають ГКС, НПЗП. Імунокоригувальну терапію призначають після попереднього обстеження на тлі імунодефіцитного стану, затяжного перебігу, вторинно-вогнищевих форм без автоімунних розладів.

## ПРОФІЛАКТИКА

В її основу покладено цілеспрямовані санітарно-гігієнічні заходи. Першочергове значення має запобігання зараженню мікроорганізмами овочів, фруктів і коренеплодів, необхідною умовою якого є дотримання санітарних правил утримання овочесховищ, по-

казників вологості й температурного режиму зберігання овочів. Слід обмежити споживання продуктів харчування, які використовують без термічної обробки. Також важливі заходи, які роблять їжу й питну воду недоступними для гризунів, птахів і домашніх тварин. Для цього проводять боротьбу з гризунами і здійснюють санітарний нагляд за об'єктами громадського харчування, водопостачанням, дотриманням технології оброблення і зберігання продуктів харчування. Велике значення має санітарно-освітня робота серед населення. Один із найважливіших заходів запобігання спорадичній захворюваності та спалахам псевдотуберкульозу — щомісячне бактеріологічне й серологічне дослідження овочів і коренеплодів, які знаходяться в овочесховищах, а також інвентарю. У разі виявлення збудника псевдотуберкульозу чи його антигену на продуктах або обладнанні овочесховищ слід негайно заборонити споживання заражених овочів у сирому вигляді й дозволити їх використання тільки після квашення, термічної обробки для приготування перших і других страв. Питну воду потрібно вживати тільки після кип'ятіння. Специфічну профілактику не розроблено.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Актуальність проблеми псевдотуберкульозу зумовлена значним поширенням, складністю діагностики спорадичних випадків, наявністю рецидивних, затяжних і хронічних форм.
- Унаслідок психрофільних властивостей, екологічної пластичності Y. pseudotuberculosis можливе тривале існування осередків псевдотуберкульозної інфекції. Централізована система зберігання овочів та інших продуктів харчування визначає актуальність передачі псевдотуберкульозу населенню. Шляхи передачі псевдотуберкульозу — аліментарний і водний. Людина не є джерелом інфекції.
- Y. pseudotuberculosis має виражені патогенні властивості й антигенні зв'язки з деякими іншими бактеріями, які значною мірою зумовлюють складність патогенезу, розмаїття клінічної картини захворювання, що позначаються на частоті виникнення клінічних варіантів псевдотуберкульозу. Існують географічні відмінності цих властивостей — більш патогенні для людини збудники псевдотуберкульозу, що їх виділяють на Далекому Сході. Патогенність Y. pseudotuberculosis насамперед визначає інвазивна активність, із чим пов'язані часті випадки генералізованої інфекції.
- Клінічні прояви псевдотуберкульозу характеризуються поліморфізмом, що ускладнює діагностику. Переважає генералізована форма за типом ДСГ, характерними ознаками якої є симптоми каптура, рукавичок і шкарпеток, дрібноплямистий висип, блідий носогубний трикутник на тлі гіперемії обличчя, почервонілі набряклі губи, гіперемії ротоглотки й ураження мигдаликів, що нагадує перебіг скарлатини.
- Частота рецидивів при псевдотуберкульозі сягає 60 %, згодом можуть розвиватися системні захворювання сполучної тканини.
- Лабораторна діагностика захворювань, спричинених Y. pseudotuberculosis, ґрунтується на бактеріологічних, серологічних і генетичних методах дослідження. Під час бактеріологічного дослідження потрібно застосовувати спосіб холодового збагачення.
- Лікування псевдотуберкульозу має бути комплексним і включати антибіотики (фторхінолони, цефалоспорини, аміноглікозиди та ін.), дезінтоксикаційні, десенсибілізувальні, імунокоригувальні препарати при хронічному перебігу.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте характеристику збудника псевдотуберкульозу.
2. Назвіть природний резервуар Y. pseudotuberculosis, джерело інфекції, шляхи зараження.
3. Якими особливостями характеризується патогенез псевдотуберкульозу?
4. Опишіть клінічні прояви ДСГ.
5. Схарактеризуйте клінічний перебіг інших варіантів псевдотуберкульозу.
6. Назвіть клінічні і патогенетичні особливості вторинно-вогнищевих форм псевдотуберкульозу (поліартрит, синдром Рейтера, менінгіт, вузлувата еритема, гепатит).
7. Які ускладнення характерні для псевдотуберкульозу?
8. Укажіть особливості лабораторної діагностики псевдотуберкульозу.
9. Назвіть принципи його лікування.
10. Яких профілактичних заходів уживають при псевдотуберкульозі?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудником псевдотуберкульозу є:**

A. Salmonella enteritidis

B. Leptospira icterohaemorrhagiae

C. Yersinia pseudotuberculosis

D. Yersinia enterocolitica

E. Pseudomonas aeruginosa

**2. Яким шляхом відбувається зараження псевдотуберкульозом?**

A. Побутовим

B. Аліментарним

C. Парентеральним

D. Статевим

E. Трансмісивним

3. **Які симптоми гастроінтестинальної форми псевдотуберкульозу?**

A. Біль у животі, блювання, нетривала діарея

B. Гарячка, висип, збільшення печінки

C. Гарячка, нудота, ураження суглобів

D. Субіктеричність склер, висип, біль у животі

E. Біль у горлі, підвищена температура тіла, біль у животі

4. **Характерною особливістю висипу при псевдотуберкульозі є:**

A. Поодинокі елементи на животі

B. Етапність протягом тижня

C. Дрібноплямистий по всьому тілу

D. Везикульозний характер

E. Поява не раніше 8-го дня хвороби

5. **Гострий період при псевдотуберкульозі триває протягом:**

A. 2 тиж.

B. 1 міс.

C. 2 міс.

D. 3 міс.

E. 6 міс.

6. **Жовтяниця у хворого на псевдотуберкульоз зумовлена:**

A. Дією екзотоксину

B. Дією ендотоксину

C. Бактеріємією

D. Мезенхімальним запаленням

E. Утворенням гранульом

7. **Які умови проведення копрокультури при псевдотуберкульозі?**

A. Посів у середовище збагачення (буферний розчин) з інкубацією при 4 °C

B. Приготування копрофільтрату з інкубацією при 37 °C

C. Посів витримують 24 год у термостаті

D. Прямий посів на середовище Левіна

E. Посів на середовище Раппопорта

8. **Яке дослідження необхідно призначити для підтвердження діагнозу псевдотуберкульозу на 8-й день хвороби?**

A. Білікультуру

B. Мікроскопію мазка крові

C. Копрограму

D. РНГА

E. Реакцію Райта

9. **Антибактерійну терапію при генералізованому перебігу псевдотуберкульозу потрібно завершити:**

A. Відразу після нормалізації температури тіла

B. На 10-у добу після нормалізації температури тіла

C. На 21-й день хвороби

D. На 3-й день після нормалізації температури тіла

E. Антибактерійна терапія не є обов'язковою

10. **Яке твердження щодо специфічної профілактики псевдотуберкульозу правильне?**

A. Уводять імуноглобулін

B. Уводять живу вакцину

C. Уводять убиту вакцину

D. Уводять ослаблену живу вакцину

E. Не розроблена

### ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – C; **2** – B; **3** – A; **4** – C; **5** – D; **6** – E; **7** – A; **8** – D; **9** – B; **10** – E.

# CLOSTRIDIOIDES DIFFICILE-АСОЦІЙОВАНА ІНФЕКЦІЯ

Clostridioides difficile-асоційована інфекція (CD-AI; англ. *Clostridioides difficile-associated infection*; син.: Clostridioides difficile-асоційована діарея, Clostridioides difficile-коліт, клостридіоз, псевдомембранозний коліт, клостридіоз діффіциле) – це захворювання, в основі якого лежить надмірне розмноження C. difficile на тлі пригнічення нормальної мікрофлори кишок; воно характеризується гострим початком, тяжкою діареєю, може ускладнюватися гіповолемічним шоком, токсичним розширенням товстої кишки, її перфорацією, тромбогеморагічним синдромом і, за відсутності лікування, призводити до смерті хворого. Найчастіше CD-AI є результатом застосування різних антибактеріальних засобів, а також може розвиватися в ослаблених хворих у післяопераційний період, при тяжких соматичних й онкологічних захворюваннях, імунодефіциті різної етіології тощо.

## ВСТУП

Захворюваність на CD-AI, а також смертність від неї зростає в країнах Європи та Північної Америки, що можна пояснити різними факторами ризику, включаючи збільшення кількості пацієнтів похилого віку, часте призначення антибіотиків, розвиток стійкості до них і появу більш вірулентного штаму C. difficile (BI/NAP1/027). Наприклад, у США CD-AI

спостерігається переважно у госпіталізованих пацієнтів, спричинюючи до 3 млн випадків за рік, серед яких 14 тис. є смертельними.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник захворювання C. difficile — грампозитивна спороутворювальна бактерія, облігатний анаероб. Важлива її властивість полягає у відсутності інвазивності, унаслідок чого основними факторами патогенності, що визначають клінічну картину захворювання, є екзотоксини. Спори здатні зберігатися місяцями у приміщеннях лікарень, а пацієнти можуть залишатися асимптоматичними носіями.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Розрізняють два основних шляхи виникнення захворювання: ендогенний (активація власної мікрофлори) та екзогенний (передача із зовнішніх джерел). Найважливішим екзогенним джерелом інфекції є особи з маніфестними формами і носії, які виділяють збудник у зовнішнє середовище, де тривалий час можуть зберігатися його спори. У більшості випадків тригером стає застосування антибіотиків, при чому як одноразове, так і тривале. Отже, чітко визначити тривалість інкубаційного періоду неможливо, у середньому він становить 2—3 дні. Уживання кліндаміцину, цефалоспоринів, фторхінолонів та інших антибактеріальних засобів передує розвитку CD-AI, однак іноді випадки захворювання реєструють у пацієнтів без попереднього впливу антибіотиків. Також до факторів ризику розвитку CD-AI належать: похилий вік, перед- і післяпологовий період, госпіталізація та лікування у відділенні інтенсивної терапії, попереднє носійство C. difficile, перебування в одній палаті з пацієнтом, у якого діагностовано маніфестну форму CD-AI, хронічне виснаження або тяжке соматичне захворювання, ВІЛ-інфекція, оперативні втручання на органах черевної порожнини, інвазивні діагностичні й лікувальні маніпуляції, порушення перистальтики кишок (використання клізм, застосування проносних засобів та опіоїдів), хіміотерапія. Вивчається роль препаратів, що знижують шлункову секрецію.

## ПАТОГЕНЕЗ

Токсигенні штами C. difficile продукують два схожих високомолекулярних екзотоксини (токсин А і токсин В), які порушують бар'єрну функцію слизової оболонки кишок. Найбільш вірулентні штами збудника здатні виділяти ще так званий бінарний токсин. Токсин А (ентеротоксин) зв'язується з рецепторами на мембранах ентероцитів, що призводить до активації запального каскаду (гуанілатциклаза-опосередкований механізм). У результаті порушується цілісність міжепітеліальних з'єднань, значно підвищується проникність ентероцитів, збільшується секреція рідини у просвіт кишки. Певною мірою руйнування ентероцитів відбувається в результаті міграції у вогнище запалення фагоцитів і секреції ними лізосомальних ферментів. Одночасно відбуваються деепітелізація ворсинок, підвищення проникності судинної стінки зі швидким прогресуванням некротичних змін.

Токсин В (цитотоксин) безпосередньо уражує/пошкоджує клітинні мембрани, що посилює втрату клітинами калію і зумовлює дисбаланс електролітів. Також з токсином В пов'язують розвиток енцефалопатії у пацієнтів із псевдомембранозним колітом (ПМК). У патогенезі захворювання має значення лише поєднаний вплив обох токсинів, при цьому сама бактерія C. difficile не володіє інвазивними властивостями і, як правило, у підслизовий шар не проникає. Вважають, що провідним фактором патогенності на початку хвороби є токсин А, і лише потім проникнення в підслизовий шар кишок токсину В спричинює виражені морфологічні зміни. Ізольоване введення токсину В показало, що самостійної ролі в ураженні ентероцитів він не відіграє. Бінарний токсин — третій токсин, що продукується невеликою кількістю штамів C. difficile (близько 5 %). Однак саме з його дією пов'язують більш тяжкий перебіг захворювання.

При CD-AI виникає змішаний тип діареї — унаслідок порушення як водно-електролітного балансу, так і цілості епітелію кишок. При цьому провідне значення мають секреторні механізми, які переважають над інвазивними. Поширеність і глибина морфологічних змін у товстій кишці зумовлюють тяжкість перебігу інфекційного процесу.

Патоморфологічні зміни при ПМК (вкрай тяжкий ступінь CD-AI) виникають переважно в товстій кишці й характеризуються дифузною гіперемією, а також набряком слизової оболонки зі стовщенням її стінки та утворенням характерних бляшок (псевдомембран; мал. 11). Псевдомембрани — це фібринові плівки, що утворилися в ділянках некрозу епітеліальних клітин слизової оболонки товстої кишки; макроскопічно вони мають вигляд блідих сірувато-жовтих бляшок діаметром 0,5—2,0 см. Сама псевдомембрана складається із суміші фібрину, детриту, слизу й запальних клітин і часто містить колонії бактерій. Гістологічне дослідження при ПМК виявляє набряк підслизового шару товстої кишки, круглоклітинну інфільтрацію власної пластинки і фокальні екстравазати еритро-



**Мал. 11.** **Ураження товстої кишки, спричинене C. difficile.** Ділянка товстої кишки хворого Д., 27 років: псевдомембрани на тлі виражених запально-геморагічних змін (клінічні дані кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця

цитів. У 35 % хворих на ПМК запальні зміни обмежені товстою кишкою, в інших випадках залучається і тонка кишка.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Класифікація МКХ-10 виділяє: А.04.7. Ентероколіт, спричинений Clostridioides difficile.

Клінічні прояви CD-AI варіюють від безсимптомного бактеріоносійства (частіше в новонароджених і дітей першого року життя), легкої або середньотяжкої антибіотико-асоційованої діареї (ААД) до розвитку фульмінантного й іноді фатального псевдомембранозного коліту.

Залежно від вираженості клінічної симптоматики перебіг може бути легким, середнього ступеня тяжкості або тяжким.

У типових випадках захворювання починається зі спастичного болю в животі, що супроводжується профузною водянистою діареєю з великою кількістю слизу, смердючим запахом та зеленим кольором випорожнень. Такі прояви нерідко слугують причиною діагностичних помилок і розцінюються як сальмонельоз, особливо за відсутності настороженості лікарів щодо можливості розвитку ААД.

Легкий ступінь тяжкості характеризується появою діареї з частотою не більше 3—6 разів на добу, що рідко супроводжується абдомінальним синдромом; інтоксикаційний синдром незначний. Здебільшого захворювання перебігає без вираженої дегідратації, самостійно зникає протягом кількох днів після відміни антибіотика. Специфічна терапія, як правило, не потрібна.

При перебігу середньої тяжкості частота діареї варіює від 10 до 20 разів на добу; у 30—50 % хворих відзначаються фебрильная гарячка, частіше постійного типу, більш виражений інтоксикаційний синдром. Спастичний біль у животі виникає у 20—33 % пацієнтів, інколи набуває генералізованого дифузного характеру, тоді як сильний локальний біль може імітувати клінічну картину гострого живота. Нерідко спостерігаються нудота, анорексія.

При тяжкому перебігу CD-AI частота випорожнень перевищує 20 разів на добу. Розвивається виражена дегідратація з подальшим порушенням електролітного балансу, можливим є виникнення прихованої кишкової кровотечі, значної гіпоальбумінемії з розвитком набряків аж до анасарки, поява перитонеальних симптомів.

Позакишкові прояви трапляються дуже рідко, серед них описані випадки розвитку реактивного артриту, остеомієліту, абсцесу селезінки.

## УСКЛАДНЕННЯ

Найчастіше спостерігаються дегідратаційний шок, пов'язана з ним гостра ниркова недостатність, а також токсична дилатація кишок, кишкова кровотеча, перфорація, синдром системної запальної відповіді.

## ДІАГНОСТИКА

CD-AI слід підозрювати у будь-якого пацієнта з діареєю, який отримував антибіотики протягом попередніх 3 міс. та/або у пацієнта з діареєю, що виникла протягом 2 діб після госпіталізації або пізніше. Проте C. difficile може бути причиною діареї без попереднього впливу антибіотиків та госпіталізації.

У загальному аналізі крові нерідко наявний лейкоцитоз, ступінь якого зазвичай корелює зі ступенем тяжкості захворювання. При тяжкому перебігу виявляють дисбаланс електролітів, порушення функції нирок, гіпоальбумінемію і підвищений рівень лактату.

У випорожненнях зазвичай наявні лейкоцити; проби на приховану кров можуть бути позитивними в тяжких випадках, однак загалом кров'яниста діарея не характерна.

Використання ендоскопічних методів для підтвердження діагнозу допомагає оцінити характер і ступінь вираженості морфологічних змін у товстій кишці. У типових випадках спостерігають вогнищеві зміни у вигляді біло-жовтих бляшок діаметром 2—10 мм, розташованих на незміненій або гіперемованій поверхні, що мають тенденцію до злиття (див. мал. 11).

Доцільність проведення ендоскопії залишається спірною, що пов'язано з можливим розвитком ускладнень при невисокій чутливості методу. У зв'язку з цим розроблено такі показання до проведення ендоскопії:

- необхідність швидкого встановлення діагнозу за відсутності високочутливих специфічних тест-систем або наявності тест-системи з низькою чутливістю;
- у разі кишкової непрохідності або неможливості отримати випорожнення для дослідження;
- за підозри на інші захворювання товстої кишки, при яких проведення маніпуляції є необхідним.

*Специфічна діагностика.* Найчутливішим методом специфічної діагностики є бактеріологічний посів випорожнень (чутливість 90—100 %; специфічність 84—100 %), але, враховуючи тривалість дослідження, використання тільки цього методу може призвести до несвоєчасної діагностики.

ІФА з визначенням глутаматдегідрогенази (англ. *EIA*) вважають дуже чутливим методом (чутливість 85—100 %; специфічність 87—98 %), який виявляє у випорожненнях специфічну глутаматдегідрогеназу, що продукується C. difficile. Реакцію латекс-аглютинації також застосовують з метою визначення глутаматдегідрогенази, однак чутливість її низька (48—59 %), хоча специфічність сягає 95—96 %.

ПЛР є альтернативним золотим стандартом діагностики за неможливості бактеріологічного посіву.

Наявність токсинів C. difficile можна підтвердити за допомогою цитотоксичного тесту та ІФА детекції токсинів А та В.

## ЛІКУВАННЯ

Пацієнти із CD-AI підлягають ізоляції. За можливості лікування слід розпочати з відміни антибактеріальних засобів. Патогенетична терапія включає відновлення ОЦК, обмежене використання антиперистальтичних засобів й опіатів, які можуть маскувати симптоми і, можливо, погіршувати стан пацієнта. У деяких випадках цих простих маніпуляцій буде

достатньо, однак здебільшого хворим показана емпірична етіотропна терапія.

Метронідазол є препаратом вибору для первинного епізоду CD-AI легкого або середнього ступеня тяжкості. Доза препарату становить 500 мг 3 рази на добу всередину протягом 10—14 днів. Ванкоміцин є препаратом вибору для первинного епізоду тяжкої CD-AI (не всмоктується у травному тракті); його призначають по 125 мг 4 рази на добу всередину, курс — 10—14 днів. При тяжкій ускладненій CD-AI ванкоміцин призначають перорально (або per rectum, при кишковій непрохідності) у дозі 500 мг усередину 4 рази на добу або 500 мг у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду per rectum кожні 6 год. Можливе додаткове призначення метронідазолу в дозі 500 мг внутрішньовенно кожні 8 год.

При вкрай тяжкому перебігу вирішують питання стосовно хірургічного лікування (колектомії). У разі необхідності виконують субтотальну колектомію зі збереженням прямої кишки.

Лікування першого рецидиву CD-AI проводять так само, як і первинного епізоду, з урахуванням ступеня тяжкості захворювання. Серед методів лікування другого і подальших рецидивів слід розглянути ванкоміцин у зменшеній дозі або в пульсовому режимі, комбінацію ванкоміцину з пробіотиками, внутрішньовенне введення імуноглобуліну, нітазоксанід (500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів), ванкоміцин 125 мг на добу протягом 10—14 днів з подальшим переходом на рифаксимін (400 мг 2 рази на добу протягом 14 днів) або трансплантацію фекальної мікробіоти. При рецидивних формах також застосовують антибіотик із групи макролідів місцевої дії із бактерицидним впливом на C. difficile — фідаксоміцин — по 200 мг двічі на день протягом 14 днів. Людське моноклональне антитіло безлолоксамаб у дозі 10 мг/кг вводять внутрішньовенно 1 раз, оскільки цей препарат зв'язує і нейтралізує токсин B. Його використовують для запобігання повторним епізодам діареї, спричиненої C. difficile (нині в Україні не зареєстрований).

Лікування бактеріоносіїв не рекомендоване.

## ПРОФІЛАКТИКА

Можна виділити два напрями профілактики CD-AI: заходи, що запобігають передачі збудника, і заходи, що зменшують ризик виникнення CD-AI в інфікованих осіб.

Для запобігання передачі C. difficile у клінічній практиці застосовують такі заходи: використання захисних рукавичок медичним персоналом, запобігання використанню забруднених електронних термометрів та інструментарію. Гігієна рук є дуже важливою; при спалахах CD-AI рекомендують часте миття рук, оскільки спиртові гелі для рук не знезаражують спори. Зменшення ризику виникнення CD-AI в інфікованих осіб полягає у раціональному застосуванні антибактеріальних засобів. У майбутньому профілактичні стратегії, ймовірно, включатимуть використання моноклональних антитіл, вакцин та біотерапевтичних засобів, що містять живі організми для відновлення колонізації мікробіоти.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Clostridioides difficile-асоційована інфекція — це захворювання, в основі якого лежить надмірне розмноження C. difficile на тлі пригнічення нормальної мікрофлори кишок; воно характеризується гострим початком, тяжкою діареєю, що може ускладнюватися гіповолемічним шоком, токсичним розширенням товстої кишки, перфорацією товстої кишки, тромбогеморагічним синдромом і за відсутності лікування призводити до смерті хворого.
- Найчастіше CD-AI є результатом застосування різних антибактеріальних засобів, а також може розвиватися в ослаблених хворих у післяопераційний період, при тяжких соматичних й онкологічних захворюваннях, імунодефіциті різної етіології тощо.
- Збудником захворювання є C. difficile — грампозитивна спороутворювальна бактерія, облігатний анаероб. Важливою властивістю її є відсутність інвазивності, унаслідок чого основними факторами патогенності, що визначають клінічні прояви захворювання, слугують екзотоксини.
- До основних симптомів захворювання належить водяниста діарея, що супроводжується болем у животі й інтоксикаційним синдромом. Ступінь тяжкості варіює від безсимтомного носійства до вкрай тяжких випадків з розвитком ускладнень (дегідратаційного шоку, гострої ниркової недостатності, токсичної дилатації кишок, кишкової кровотечі, перфорації та ін.).
- Золотим стандартом специфічної діагностики є бактеріологічний посів випорожнень на анаеробні середовища. Також можна застосовувати ПЛР і серологічні дослідження.
- Лікування CD-AI полягає у відміні антибактеріальних засобів, які спричинили розвиток хвороби, поповненні ОЦК та нормалізації електролітного балансу і призначенні специфічних засобів етіотропної терапії.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення Clostridioides difficile-асоційованої інфекції.
2. Яка актуальність хвороби на сучасному етапі?
3. Назвіть основні особливості збудника Clostridioides difficile.
4. Які основні ланки патогенезу захворювання?
5. Які фактори ризику розвитку Clostridioides difficile-асоційованої інфекції?
6. Назвіть клінічні прояви цього захворювання.
7. Які ускладнення характерні для Clostridioides difficile-асоційованої інфекції?
8. Укажіть клінічні та лабораторні критерії діагностики, методи специфічної діагностики захворювання.

9. Яке етіотропне і патогенетичне лікування проводять хворим з Clostridioides difficile-асоційованою інфекцією?

10. Назвіть методи профілактики Clostridioides difficile-асоційованої інфекції.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудник CD-AI належить до:**

A. Факультативних анаеробів

B. Облігатних аеробів

C. Грамнегативних паличок

D. Облігатних анаеробів

E. Нормальної мікрофлори кишок

**2. До факторів ризику CD-AI слід віднести:**

A. Тривале вживання антибіотиків

B. Похилий вік

C. Перебування у відділенні інтенсивної терапії

D. ВІЛ-інфекцію

E. Усі відповіді правильні

**3. Основним клінічним симптоми CD-AI є:**

A. Діарея та спастичний біль у животі

B. Порушення свідомості

C. Кров'яниста діарея

D. Тривала гарячка без інших симптомів

E. Усі відповіді правильні

**4. Показанням до проведення ендоскопічного дослідження при CD-AI є:**

A. Украй тяжкий перебіг хвороби

B. Відсутність антибіотикотерапії в анамнезі

C. Підозра на кишкову кровотечу

D. Проведення диференціальної діагностики з іншими хворобами

E. Ендоскопічне дослідження без ускладнень в анамнезі

**5. Провідну роль у патогенезі CD-AI відіграє:**

A. Інвазивна властивість збудника

B. Можливість гематогенного поширення збудника

C. Спороутворення

D. Швидка зміна інвазивних властивостей збудника за наявності сприятливих умов

E. Продукування екзотоксинів

**6. Характерною патоморфологічною ознакою CD-AI є:**

A. Виразки шлунка і дванадцятипалої кишки

B. Наявність виразок сигмоподібної та прямої кишки

C. Наявність псевдомембран у товстій кишці

D. Утворення тромбів у мезентеріальних судинах

E. Лімфоїдна інфільтрація слизової оболонки товстої кишки

**7. До ускладнень CD-AI належать:**

A. Перфорація і кишкова кровотеча

B. Дегідратаційний шок

C. Синдром системної запальної відповіді

D. Гостра ниркова недостатність

E. Усі відповіді правильні

**8. У загальному аналізі крові при CD-AI виявляють:**

A. Анеозинофілію

B. Лімфоцитоз

C. Лейкоцитоз

D. Тромбоцитоз

E. Нормальну ШОЕ

**9. Який матеріал досліджують для підтвердження діагнозу CD-AI?**

A. Кров і спинномозкову рідину

B. Кров і сечу

C. Мокротиння

D. Слину, сечу, випорожнення

E. Випорожнення

**10. Препаратом вибору для етіотропного лікування первинного епізоду CD-AI середнього ступеня тяжкості є:**

A. Ацикловір

B. Ванкоміцин

C. Метронідазол

D. Імуноглобулін

E. Пеніцилін

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – D; **2** – E; **3** – A; **4** – D; **5** – E; **6** – C; **7** – E; **8** – C; **9** – E; **10** – C.

# БОТУЛІЗМ

Ботулізм (лат. *botulismus*; від лат. *botulus* – ковбаса) – це гостре захворювання, спричинюване переважно дією токсину Clostridium botulinum, яке характеризується насамперед міоплегією та офтальмоплегією, парезом кишок, вегетативними розладами, при тяжкому перебігу – бульбарним синдромом і ГДН.

## ВСТУП

Незважаючи на той факт, що ботулізм трапляється набагато рідше, ніж інші кишкові інфекційні хвороби, він постійно привертає увагу дослідників і клініцистів. Це пов'язано із загальною тяжкістю захво-

рювання, багатьма нез'ясованими аспектами патогенезу і високою летальністю. Так, вартість лікування пацієнта з ботулізмом у США в 1989 р. оцінювали в 30 тис. дол., тепер це приблизно втричі більше. У країнах, де існує традиція консервувати продукти в домашніх умовах (приготування слабосоленої, в'яленої риби або м'яса, нерідко з порушеннями відповідної технології), ботулізм має особливе значення. Щорічно в світі реєструють десятки тисяч хворих на ботулізм, однак загальна захворюваність набагато вища. Часто відбуваються спалахи при споживанні певних домашніх продуктів. Однак відомі й групові захворювання внаслідок зараження продуктів і страв, які готували на великих підприємствах.

## ЕТІОЛОГІЯ

Ботулінічна бактерія належить до роду Clostridium, родини Bacillaceae. Велика кількість клостридій патогенні для людини, деякі (Cl. perfringens, Cl. bifermentans, Cl. oedematiens та ін.) здатні спричинювати газову гангрену, Cl. tetani — правець, Cl. difficile — псевдомембранозний коліт і т. ін.

Назва "Clostridium botulinum" походить від лат. *closter* — веретено. Збудник ботулізму має форму палички із заокругленими кінцями, належить до облігатних анаеробів, існує у двох формах — вегетативній і споровій. Молоді культури мікроорганізмів забарвлюються за Грамом позитивно, тоді як серед старих можуть бути й грамнегативні бактерії. Clostridium botulinum рухливі, мають джгутики, які розташовані по всій поверхні тіла. Вирощування мікроорганізмів можливе на твердих і в рідких середовищах в анаеробних умовах (наприклад, на кров'яному агарі). Оптимальний ріст спостерігають за температури 30 °С, pH 7,3—7,6, але деякі збудники (серотип Е) можуть рости і в разі зберігання продуктів у холодильнику (при 3 °С). Вегетативні форми термолабільні, вони гинуть під час кип'ятіння за 10—15 хв. Уміст солі більше ніж 15 % і цукру — понад 50 % пригнічує розмноження їх. Деяким штамам властивий протеоліз у процесі росту (особливо він характерний для серотипу А), у зв'язку з чим можуть змінюватись органолептичні властивості продуктів харчування (прогіркість), відбувається здуття консервів ("бомбаж") через накопичення газоподібних продуктів протеолізу. Існує думка, що в цих випадках разом із Cl. botulinum у продуктах ростуть ще й інші анаероби, зокрема Cl. butyricum, що мають величезну протеолітичну активність, яка й зумовлює прогірклість і бомбаж.

У несприятливих анаеробних умовах вегетативні форми утворюють спори, що нагадують тенісні ракетки або веретена (розширені з одного боку). Спори дуже стійкі до впливу фізичних і хімічних чинників. У висушеному стані вони зберігають життєздатність упродовж десятиліть, добре переносять низькі температури, заморожування. Під час кип'ятіння спори гинуть лише через кілька годин по тому, у разі автоклавування при 120 °С — лише через 30 хв. Також вони стійкі до дії дезінфекційних засобів.

Основним фактором патогенності Cl. botulinum є екзотоксин, який продукують вегетативні форми. Це найпотужніший із відомих у світі токсинів: він у 10 млн разів сильніший за ціаністий калій, у понад 375 тис. разів потужніший, ніж нейротоксин гримучої змії. Доза токсину серотипу А 6 мг може вбити 60 більйонів білих мишей сумарною масою 12 т. Один грам токсину гіпотетично може уразити близько 8 млн осіб. Ботулінічний екзотоксин — це поліпептид. Як уже наголошувалося раніше, у ході вивчення збудників дослідники виявили різні антигенні властивості їхніх токсинів, що зумовило поділ Cl. botulinum на 8 серотипів (A, B, $C_1$, $C_2$, D, E, F, G). Однак останнім часом з'явилися свідчення, що токсин серотипу F виділяє не Cl. botulinum, а дуже схожа бактерія Cl. baratii. Крім того, вважають, що нейротоксин такого типу у продуктах харчування здатний виділяти Cl. argentinense і вже згадана Cl. butyricum. Тому в деяких інформаційних медичних джерелах ботулізм називають токсикоінфекцією, яку спричинюють кілька збудників, але визнається, що основним чинником все-таки є саме Cl. botulinum.

Антигенні відмінності токсинів настільки суттєві, що протиботулінічні моноспецифічні сироватки не знешкоджують токсини інших типів. У бактеріальній клітині токсин синтезується у вигляді термолабільного білка-попередника, в якого токсичний компонент захищений особливим поліпептидним екраном; його розщеплення відбувається за допомогою протеолітичних ферментів. Cl. botulinum зазвичай має для цього автономний набір ферментів. Однак є дані, що ботулінічні бактерії серотипу Е й окремі штами серотипу А і В не мають своїх власних протеаз, тому активація токсину відбувається під дією травних ферментів у шлунку і проксимальному відділі тонкої кишки людини. Спеціальний набір амінокислот, властивих ботулотоксину, зумовлює його високу поверхневу активність і сприяє швидкому проникненню через численні мембрани в організмі. Вважається, що здатність до утворення токсинів індукується відповідними бактеріофагами.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Збудники ботулізму значно поширені в природі. Спори Cl. botulinum серотипу А, В, G, зрідка Е виявлені в ґрунті, більшість штамів серотипу Е — у прибережному мулі та піску (от чому прісноводна риба часто інфікована патогенами саме серотипу Е). Спори мають здатність протягом тривалого часу (десятиліттями) зберігатися, а за певних умов можуть перетворюватися на вегетативні форми і навіть накопичуватися в ґрунті, мулі, а особливо у трупах тварин. Вважають, що біологічне значення токсину — спричинити смерть макроорганізму і трансформувати його рештки у навколишнє середовище для інтенсивного розмноження патогенних мікроорганізмів. Таким чином, ботулізм належить до групи сапронозів.

Спори і вегетативні форми з їжею і водою можуть потрапляти в кишки людини, теплокровних тварин, птахів і риб. У деяких регіонах, особливо з низьким рівнем санітарної культури, інфікування тварин і птахів становить 15—40 %. Перебування Cl. botulinum у кишках живих істот здебільшого не супроводжується утворенням токсину; його утворення можливе у дітей раннього віку (переважно до 6 міс.), украй рідко — у поранених дорослих із травмами кишок. Отже, джерелами інфекції є мертві тварини, птахи,

риби, а ґрунт, річний мул слугують потужним резервуаром інфекції.

Захворювання зазвичай розвивається, коли людина вживає їжу, що накопичила токсин унаслідок забруднення її та розмноження вегетативних форм збудника. Найчастіше це в'ялена або слабосолена риба, ковбаса, шинка, м'ясні, рибні, овочеві, грибні консерви. Якщо м'ясо тварин було заражене після смерті, унаслідок неправильного зберігання туш, оброблення без дотримання санітарних норм, недостатньої термічної обробки напівфабрикатів — усе це може призвести до накопичення токсину. Під час варіння ковбас у домашніх умовах слід ретельно обробляти кишки (що їх використовують як зовнішню плівку ковбаси), де могли б існувати за життя тварини хвороботворні ботулінічні мікроорганізми. У виробництві консервів з овочів і грибів треба бути особливо обережними, ретельно вимивати рештки ґрунту, що теж можуть містити ботулінічні палички або спори. Зараження риби можливе як ендогенним, так й екзогенним шляхом. Вирішальними є умови перевезення, оброблення і зберігання риби. Так, риба, яку зберігають і перевозять навалом, без тари, у 7 разів частіше буває інфікованою і нерідко вже містить токсин у м'якоті. Дуже небезпечним є тривале зберігання пораненої риби на ґрунті, тому що з нього в глибину рани (де створюються анаеробні умови) теж можуть потрапити спори ботулінічного збудника. Якщо з такої риби варити суп або смажити її, токсин інактивується і захворювання не виникає; якщо ж її використовуватимуть для слабкого посолу, копчення, в'ялення, то в ній можливе збереження токсину. Навіть при сильному солінні слід пам'ятати, що утворення токсину в зараженій рибі може відбутися до соління і навіть у перші дні після соління, допоки концентрація солі в продукті все ще недостатня, щоб запобігти виробленню токсину.

Накопичення токсинів у продуктах харчування не змінює їх органолептичних властивостей. Однак деякі штами серотипу А і В унаслідок протеолізу можуть змінити смак продукту. Людина, скуштувавши таку їжу, відмовляється від подальшого споживання її, але для виникнення ботулізму іноді достатньо навіть слідової кількості токсину, що потрапила у ротову порожнину. Небезпечно споживати здуті консерви, навіть якщо смак та інші якості продукту не змінилися.

Сприйнятливість до ботулізму є дуже високою, але чутливість до токсину людини і тварин різна. Так, токсин серотипу А, В, Е, рідше G, спричиняє патологічний процес переважно у людини, а токсин серотипу С, D є причиною ботулізму тварин (особливо великої рогатої худоби і коней) і птахів, а люди при зараженні ним майже не хворіють. Захворіти на харчовий ботулізм можна в будь-якому віці, але якщо у дорослих осіб хвороба виникає перш за все в результаті потрапляння токсину з їжею (екзогенним шляхом), то у дітей раннього віку (до 6 міс.) можливий розвиток хвороби внаслідок потрапляння спор у кишки і перетворення їх на вегетативну форму із продукуванням токсину (ендогенним шляхом). Причини цього явища погано вивчені, його й дотепер намагаються пояснити нерозвиненою кишковою мікрофлорою немовлят. На сьогодні встановлено, що заражаються переважно діти, які живуть поблизу ділянок земляних робіт, будівельних майданчиків тощо. У дітей, що перебувають на штучному вигодовуванні, ймовірність розвитку хвороби найвища. До речі, синдром раптової смерті у дітей віком до 6 міс. майже в 10 % випадків пов'язують із ботулінічною інфекцією. У XX ст. описано зараження ботулізмом під час уведення внутрішньовенно неочищеної наркотичної сировини наркоманами. При рановому ботулізмі, як правило, патологічний процес зумовлений типом А.

Ботулізм реєструють у вигляді спорадичних випадків і спалахів, причому під час останніх іноді захворіти можуть не всі особи, які вживали інфікований продукт, що пов'язано з нерівномірністю, "гніздовим" характером розподілу токсину в твердому продукті. Також установлено, що при групових спалахах у нашій країні частіше хворіють жінки, перебіг захворювання у них більш тяжкий. Одним із пояснень цього феномену є те, що жінки зазвичай у меншій дозі і рідше вживають алкогольні напої, яким властива певна інактивувальна дія на токсин при одночасному вживанні. Алкоголь зменшує всмоктування токсину, частково його знешкоджує. Проте вживання алкогольних напоїв на тлі захворювання, що вже розвинулося, не чинить ніякого сприятливого впливу на перебіг патологічного процесу, а нерідко, навпаки, дає негативний ефект, оскільки алкоголь при всмоктуванні в організм справляє, як і ботулотоксин, гіпоксичну дію.

Перенесене захворювання не супроводжується формуванням антитоксичного імунітету, тому що імуногенна доза токсину у багато разів перевищує летальну. Можливі повторні випадки хвороби. Інколи у хворих з'являються антитіла проти збудника, однак вони не мають значного захисного й діагностичного значення.

## ПАТОГЕНЕЗ

Ще не всі ланки патогенезу ботулізму вивчено достатньо. Є багато суперечок із приводу деталей і послідовності ураження ЦНС, вегетативної нервової системи та інших систем організму. У розвитку захворювання велику роль відіграють доза токсину й індивідуальна реактивність організму, яка, ймовірно, реалізується при певних генетичних особливостях людини. Так, якщо зараження відбулося токсином серотипу С, ботулізм розвивається рідко, навіть при потраплянні високих доз токсину. Сенсибілізація при зараженні іншими серотипами токсину має велике значення: навіть низькі нелетальні дози, ужиті через певний проміжок часу, можуть зумовити парадоксальну сумарну дію, що призведе до смерті.

У разі основного (харчового) шляху потрапляння ботулінічного токсину останній може починати всмоктуватися вже в ротовій порожнині (окрім серотипу Е та окремих серотипів А і В). У шлунку ботулотоксин не руйнується під дією хлоридної (соляної) кислоти і може частково адсорбуватися. Ботулотоксин вищезгаданих типів узагалі тільки в шлунку активується пепсином.

Основна кількість токсину всмоктується в тонкій кишці без ушкодження слизової оболонки. Слизова

оболонка товстої кишки майже не поглинає токсини. Навіть якщо туди потрапляють спори, перетворення їх на вегетативну форму в дорослих осіб, як правило, не відбувається.

Частина токсину після всмоктування через кишкову стінку може зв'язуватися із білками плазми крові, еритроцитами, а інша частина фіксується в нервовій тканині, іноді вже через кілька годин після потрапляння у кров. Доза токсину, що потрапила в організм, визначає тривалість інкубаційного періоду. При значній дозі інкубаційний період короткий (до кількох годин), симптоми наростають швидко, іноді стрімко. Якщо кількість токсину невелика, усмоктується він поступово; у цьому разі інкубаційний період буде розтягуватися в часі, симптоми з'являються поступово.

Початкова невелика кількість токсину діє спочатку на найближчі до місця всмоктування нервово-м'язові синапси, блокуючи виділення ацетилхоліну і зв'язуючи той медіатор, який уже потрапив у синаптичну щілину; унаслідок цього підвищується активність ацетилхолінестерази. Десять молекул ботулотоксину при цьому здатні заблокувати один синапс. Але крім пригнічення виділення медіатора токсин знижує чутливість активних зон до $Ca^{2+}$, що також сповільнює передачу нервових імпульсів. Ботулотоксин діє на адренергічні структури, не зачіпаючи холінергічні. Таким чином, порушується передача імпульсу з нервового волокна на м'язове, що призводить до прогресивних низхідних парезів і паралічів. Також відбувається ушкодження вегетативних нервових гангліїв травного каналу — пригнічується функція парасимпатичної частини нервової системи на тлі підвищення активності симпатичної.

При швидкому надходженні великої кількості токсину або тривалому накопиченні його перераховані вище розлади наростають, а також відбувається блокада ферментів пентозофосфатного циклу в клітинах великих мотонейронів спинного мозку, гомологічних їм ядер черепних нервів, ушкодження центрів вегетативної регуляції, еритроцитів. Порушення передачі імпульсів у великих мотонейронах призводить до розвитку парезів і млявих паралічів усіх м'язів. У подальшому прогресування патологічного процесу велику роль відіграє розвиток тотальної гіпоксії: дефіцит $O_2$ у результаті порушення вентиляції легень через слабкість діафрагми і міжреберних м'язів, спричинює гіпоксичну гіпоксію. Активація симпатичної частини вегетативної нервової системи супроводжується підвищенням рівня катехоламінів, гістаміну, що призводить до виникнення гістотоксичної (порушення засвоєння тканинами кисню) і циркуляторної (гемодинамічні розлади) гіпоксії. Пригнічення ферментативних процесів в еритроцитах зумовлює порушення зв'язування кисню еритроцитами і доставки його в тканини організму — розвивається гемічна гіпоксія.

Гіпоксія значно погіршує функцію всіх внутрішніх органів (насамперед серця, нирок). Гіпоксія ЦНС може супроводжуватися циркуляторними розладами і навіть появою геморагій, стазів, тромбів. Ці зміни більшою мірою виражені в довгастому мозку, у ділянці дна III шлуночка, але найменш уразливими виявляються мозочок і кора великих півкуль. Такий вибірковий характер уражень ЦНС поки що не знайшов свого переконливого пояснення, адже до гіпоксії зазвичай найбільше чутливі клітини кори великого мозку. До гіпоксії сприйнятливі великі мотонейрони спинного мозку, які в разі її тривалості втрачають здатність засвоювати $O_2$ навіть при високій його концентрації. Гіпоксія мотонейронів супроводжується порушенням синтезу ферменту холінацетилтрансферази, а отже, й ацетилхоліну, що ще більше порушує передачу імпульсів і посилює гіпоксію, розвивається "порочне коло". Активація симпатоадреналової системи призводить до надмірного споживання $O_2$ і ще більшого посилення гіпоксії.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 виділяють тільки ботулізм під кодом А05.1, хоча клінічно вирізняють такі варіанти:

- харчовий ботулізм (97 % усіх випадків);
- рановий ботулізм;
- ботулізм немовлят;
- ботулізм неуточнений.

Інкубаційний період при ***харчовому ботулізмі*** триває від 8 год до 10 діб, при ***рановому*** — 5—14 днів. Навіть якщо виникає груповий спалах, клінічні прояви можуть відрізнятися дуже суттєво, що значною мірою зумовлено дозою і типом токсину. У більшості випадків існує пряма залежність між тривалістю інкубаційного періоду й тяжкістю перебігу: що коротший інкубаційний період, то тяжчий перебіг має ботулізм. Однак таку закономірність спостерігають не завжди, особливо при зараженні протоксином серотипу Е, який ще має пройти стадію активації травними ферментами у шлунку.

Початок захворювання зазвичай більш-менш поступовий. Особливістю ботулізму є відсутність гарячки протягом усієї хвороби і нечіткість, поліморфізм клінічних проявів у перші дні хвороби, що пояснює велику кількість діагностичних помилок. У клінічній картині ботулізму найчастіше виділяють наведені нижче синдроми.

*Міоплегічний синдром*. Першими і найбільш постійними симптомами ботулізму є підвищена стомлюваність, м'язова слабкість ("ноги ватяні"), яка прогресує, і запаморочення. У період розпалу хвороби особливо помітним стає переважне ураження м'язів шиї і кінцівок. При тяжкому перебігу хворі не можуть самі йти, вони буквально "висять" на тих, хто їх супроводжує. М'язова сила в руках теж різко ослаблена: хворий не може не тільки підняти руку (вона падає "як батіг"), а й стиснути руку співрозмовника. Якщо хворий сидить, то голова опущена, йому нелегко утримувати її, вона буквально падає на груди. Інші симптоми, що дають змогу з вищим ступенем вірогідності діагностувати ботулізм, зазвичай виникають через 1—3 дні і навіть пізніше, хоча іноді можуть виявлятися і з перших днів хвороби.

*Синдром парезу кишок*. У частини хворих (приблизно у 30—40 % випадків — при ботулізмі, спричиненому серотипами А і В, і у більшості хворих — серотипом Е) у перші години і дні можна спостерігати короткочасні ознаки ураження травного каналу, такі як нудота, блювання, неоформлений кал. Особливістю такого диспептичного розладу є його коротко-

часність і незначна вираженість (1—2 рази — блювання, 2—4 рази — рідкі випорожнення). Блювотні маси складаються із решток неперетравленої їжі із гнильним запахом (можливо, продукти гниття і є однією з причин виникнення блювання). Іншою причиною може бути супутня мікрофлора, яка розмножилася у продуктах харчування, що й зумовлює мікст-патологію: початок за типом ХТІ, а потім розвиток симптомів ботулізму. Іноді причиною первинних диспептичних розладів є гострий панкреатит або загострення його хронічної форми, що виникають через надмірне споживання жирних продуктів, їх непереносимість. Крім того, на самому початку хвороби токсин іноді може спричинювати короткочасне посилення перистальтики. Блювання, розлад випорожнень можуть супроводжуватися болем у животі (переважно в надчеревній ділянці). Зазвичай за наявності блювання, тим більше повторного, ботулізм перебігає легше, що пов'язано з видаленням при цьому частки токсину. Крім того, хворі іноді самі промивають собі шлунок.

Згодом нудота, блювання, пронос дуже швидко припиняються, і настає стадія парезу кишок: з'являються здуття живота, закреп. Іноді при цьому виникає біль у животі, який може мати розпиральний характер. Якщо паретичному стану кишок не передував пронос (а часто ботулізм починається і надалі перебігає без нудоти, блювання, діареї), хворий може навіть потрапити на операційний стіл з підозрою на кишкову непрохідність, настільки вираженим і швидко наростаючим може бути метеоризм у поєднанні з повною "тишею" під час аускультації кишок.

*Синдром інших вегетативних розладів.* Порушення салівації — також один із ранніх і частих (майже постійних) симптомів. Іноді сухість у роті буває настільки сильною, що хворий змушений постійно пити воду або змочувати водою язик, тому що без цього "язик присихає до піднебіння", людина не може говорити. Значна сухість слизової оболонки ротової порожнини, язика, задньої стінки глотки супроводжується дертям, а іноді навіть відчуттям помірного болю в горлі, який може стати провідним симптомом і причиною візиту хворого до ЛОР-фахівця. Під час огляду лікар може виявити лише помірну гіперемію слизової оболонки ротової порожнини, її сухість, але продуктивних ознак, реакції підщелепних лімфатичних вузлів при цьому не буде. Іноді можна помітити ослаблений блювотний рефлекс.

Зміна співвідношення активності симпатичної і парасимпатичної частини нервової системи нерідко супроводжується розладами сечовиділення (утруднене сечовипускання, затримка сечі). У тяжких випадках з'являється гальмування або навіть припинення функціонування потових, сльозових і травних залоз.

*Офтальмоплегічний синдром.* Порушення зору — один із найбільш виражених і ранніх симптомів ботулізму. Перше, на що звертають увагу хворі, — це розлади зору: вони не можуть читати текст, який лежить перед ними, але добре бачать предмети, розташовані далеко (тобто спочатку порушується зір на близьку відстань). Іноді хворі скаржаться, що перед очима з'являється "сітка", "імла", що заважає їм бачити предмети. Спроба підібрати окуляри ні до чого не призводить. Лікар під час огляду може помітити розширення зіниць, мляву реакцію їх на світло. Симптоми наростають: у наступні дні гострота зору прогресивно знижується, іноді дуже швидко (деякі хворі не можуть через кілька днів від початку хвороби порахувати пальці на руці, близько піднесеної до очей), виникає двоїння предметів. Увагу лікаря привертають широкі зіниці, порушення конвергенції, птоз верхніх повік, звуження очних щілин. При тяжкому перебігу хворі іноді не можуть відкрити самостійно очі й піднімають повіки пальцями. Часом виявляють збіжну або розбіжну косоокість, парез погляду.

Як правило, синдроми, наведені нижче, супроводжують тяжкий перебіг ботулізму. При цьому всі інші синдроми можуть досягати максимуму свого розвитку.

*Бульбарний синдром* насамперед характеризується порушенням ковтання: хворі скаржаться на "клубок у горлі", поперхуються під час ковтання, а в разі прогресування симптомів — зовсім не можуть ковтати, захлинаються, рідина виливається через ніс; у такі моменти хворий може навіть померти внаслідок асфіксії. Голос стає гугнявим, тихим, а іноді й повністю зникає. Під час огляду привертає увагу нерухоме м'яке піднебіння, блювотний рефлекс відсутній.

*Синдром ГДН.* Порушення дихання — одна з найбільш небезпечних ознак. Першими проявами катастрофи є скарги хворого на утруднене дихання, відчуття нестачі повітря, особливо ускладнений вдих. Уночі хворі можуть прокидатися від задухи. Дихання прискорене, стає все більш поверхневим, періодично хворий робить (чи намагається зробити) глибокий вдих. Під час огляду грудної клітки видно, як активно спочатку працюють міжреберні м'язи, м'язи черевного преса, але поступово дихання стає все частішим і більш поверхневим, екскурсія грудної клітки слабшає. Шкіра бліда, у разі наростання ГДН розвивається акроціаноз, а потім тотальний ціаноз. Обличчя маскоподібне, амімічне. Раптова зупинка дихання може настати як на тлі прогресивної м'язової слабкості й гіпоксії, так і раптово, у початковий період хвороби, що спостерігають рідко.

Ураження черепних нервів, бульбарні розлади поєднуються зазвичай із прогресивною м'язовою слабкістю, характерна симетричність уражень. Можуть розвиватися парези, паралічі кінцівок за низхідним типом. Глибокі сухожилкові рефлекси частіше залишаються нормальними, проте можуть знижуватися або навіть бути відсутніми, але немає чіткого зв'язку між їх змінами і наявністю парезів, паралічів. Не порушена тактильна чутливість.

Навіть за тяжкого перебігу свідомість у хворих збережена. В окремих хворих описано розлади свідомості, навіть деліріозні стани, але це спостерігають виключно в осіб, які зловживають алкоголем чи токсичними речовинами, тобто в них на тлі ботулізму нерідко розвивається абстинентний синдром. Майже завжди при ботулізмі залишається нормальним слух, немає змін на очному дні.

Відбувається значне навантаження на серце внаслідок гіпоксії, що призводить до тахікардії. При зміні положення тіла у хворих уже в початковий період можна виявити лабільність пульсу й АТ. У міру прогресування хвороби з'являються глухість тонів серця,

систолічний шум на верхівці, розширення меж серця, зниження артеріального тиску. За тяжкого перебігу хвороби може настати смерть унаслідок токсичного міокардиту, тромбозу коронарних судин із розвитком інфаркту міокарда. Печінка і нирки уражуються рідко, незначні функціональні розлади можуть бути зумовлені гіпоксією.

Поєднання клінічних симптомів і синдромів, їх вираженість визначаються тяжкістю перебігу захворювання.

За *легкого перебігу* ботулізму особливо виражений поліморфізм клінічних проявів, через що хворі не потрапляють до лікаря-інфекціоніста або їм установлюють якийсь інший діагноз, а іноді вони взагалі не звертаються до лікаря. Такий перебіг частіше характеризується типовою симптоматикою: наявні синдроми міоплегії, парезу кишок та інших вегетативних розладів, офтальмоплегії, однак усі прояви хвороби виражені досить помірно (1–2-разове послаблення випорожнень і навіть блювання, незначна нечіткість зору, млява реакція зіниць на світло, сухість слизових оболонок). Однак ці симптоми швидко минають, і вже через кілька днів хворі відчувають себе цілком задовільно. Якщо таке захворювання виникає ізольовано (спорадичний випадок), частіше воно проходить під іншим діагнозом (ХБО, гастроентерит, вегетосудинна дистонія і т. ін.), тому що ані лікар, ані сам хворий невираженій неврологічній симптоматиці не надають значення.

Іноді спостерігається стертий перебіг ботулізму. Захворювання може проявлятися тільки короткочасним (протягом 1–2 днів) розладом випорожнень, можливе одноразове блювання. В інших випадках хворі відзначають лише короткочасне (протягом кількох днів) зниження гостроти зору, незначну диплопію при тривалому читанні, інші очні розлади; продуктивних диспептичних проявів може не бути. У деяких хворих з'являється лише короткочасне відчуття важкості у надчеревній ділянці, здуття живота. Розмаїтість уражень, вочевидь, зумовлена індивідуальною реакцією окремих систем у кожного хворого. У більшості випадків ці пацієнти до лікаря не звертаються, такі варіанти перебігу ботулізму зазвичай розпізнають лише при ретельному аналізі групового спалаху, детальному обстеженні всіх осіб, задіяних у цьому епізоді.

При *перебігу середньої тяжкості* інкубаційний період частіше триває 2–5 днів. Характерна чітка наявність описаних вище синдромів і симптомів — виражена м'язова слабкість, адинамія, порушення зору, затримка випорожнень, можуть з'являтися окремі прояви бульбарного синдрому, початкові розлади дихання. Однак відсутні повна афонія, тяжкі розлади дихання, які потребували б переведення хворих на ШВЛ.

При *тяжкому перебігу* ботулізму інкубаційний період зазвичай короткий, вимірюється годинами. Нерідко у початковий період диспепсичні прояви відсутні або слабо виражені. Неврологічні розлади з'являються рано, уже з перших годин хвороби, і швидко прогресують. Різка загальна слабість обмежує рухи хворого навіть у ліжку. Зір іноді порушений настільки, що хворі не можуть порахувати пальці, піднесені до обличчя. З'являється амімія. Голос майже зникає. Хворий не може ковтати їжу (тверду і рідку). Розлади дихання досягають ступеня ГДН, через що виникає негайна потреба у переведенні хворого на кероване апаратне дихання. Спостерігають виражену тахікардію, зниження АТ, ціаноз. Описано випадки блискавичного перебігу ботулізму, коли від моменту появи перших ознак (як правило, неврологічних) до настання смерті минають години. Такі хворі зазвичай помирають унаслідок зупинки дихання.

Безумовно, тривалість інкубаційного періоду не завжди визначає тяжкість перебігу ботулізму. Значно більшою мірою вона залежить від своєчасності вжиття необхідних лікувальних заходів. У разі несвоєчасного встановлення діагнозу, безграмотного ведення хворого на ботулізм, перебіг якого спочатку був середньої тяжкості або навіть легкий, він може трансформуватися у тяжкий і навіть закінчитися смертю.

Тривалість перебігу ботулізму, збереження окремих патологічних симптомів значною мірою залежать від тяжкості хвороби, своєчасності проведення адекватного лікування. Зазвичай зворотний розвиток процесу відбувається повільно, іноді затягуючись на тижні й місяці. Черговість зникнення симптомів часто визначається їх вираженістю в гострий період хвороби. У хворих довго можуть зберігатися розлади салівації, сухість у роті, вони можуть їсти тверду їжу, лише запиваючи її водою. Сухість слизових оболонок очей зумовлює розвиток кон'юнктивіту, появу різкого болю в очах. Реконвалесценти іноді не можуть довго читати, тому що предмети починають двоїтися (не витримують напруження м'язи очного яблука). Деякі хворі протягом кількох місяців змушені говорити тихим голосом, тому що при спробі розмовляти голосно у них "сідає" голос. Повільно нормалізується функція кишок — протягом кількох місяців, а іноді й років, періодично виникають закрепи, здуття живота. Поволі відновлюються м'язова сила, працездатність.

Перебіг ботулізму в дітей старшого віку не відрізняється від такого у дорослих. Проте у дітей раннього віку (до 6 міс.) клінічна картина хвороби також подібна до проявів у дорослих. Одним із найбільш ранніх симптомів є порушення смоктання.

***Рановий ботулізм*** є результатом забруднення ран спорами ботулінічних клостридій. Найчастіше трапляється серед споживачів ін'єкційних наркотиків (зокрема, тих, хто використовує чорний неочищений героїн). Рана може здаватися оманливо м'якою. Травмовані й нежиттєздатні тканини забезпечують сприятливе анаеробне середовище для перетворення спор на вегетативні форми, починається продукування ботулотоксину, який потім поширюється гематогенним шляхом. Симптоми розвиваються після інкубаційного періоду тривалістю 4–14 днів. Клінічні ознаки ранового ботулізму подібні до харчового, за винятком розладів з боку травного каналу.

Також виділяють кишкову токсинемію дорослих, ятрогенний та інгаляційний ботулізм (не входять до МКХ-10). Кишкова токсинемія дорослих – це рідкісний варіант ботулізму, який за походженням схожий на ботулізм немовлят, тобто у кишках дорослих можливе створення таких умов, коли спори починають перетворюватися на вегетативні форми, які виробляють токсин. Причини цього стану досконало не

вивчено, вважають, що його розвиток можуть провокувати різноманітні тяжкі захворювання кишок.

Ятрогенний ботулізм може розвинутися, коли надмірну кількість ботулотоксину вводять під час різних косметичних маніпуляцій або за медичними показаннями, наприклад, при мігрені, пілороспазмі.

Інгаляційний ботулізм трапляється рідко і не відбувається природним шляхом, наприклад, він пов'язаний із випадковими або навмисними подіями (наприклад, біотероризмом), що призводять до викиду токсинів у аерозолях. Інгаляційний ботулізм виявляє подібний клінічний слід як харчовий ботулізм. Середня летальна доза для людини оцінюється у 2 нанограми ботулотоксину на кілограм ваги, що приблизно в 3 рази вище, ніж у харчових випадках. Після вдихання токсину симптоми стають помітними протягом 1–3 днів, причому за нижчих рівнів інтоксикації цей період довший. Симптоми подібні до таких при ураженні ботулотоксином і завершуються м'язовим паралічем та дихальною недостатністю.

## УСКЛАДНЕННЯ

Найтяжчими ускладненнями є зупинка дихання і зупинка серця. Параліч м'язів гортані і глотки може призвести до аспірації блювотних мас, їжі і раптової смерті навіть при перебігу середньої тяжкості. Тривала гіпоксія, надлишкове введення на цьому тлі рідини спричинюють набряк мозку. Перебіг ботулізму нерідко ускладнює приєднання вторинної інфекції. Параліч дихальних м'язів сприяє виникненню гіпостатичної пневмонії. Порушення слиновиділення призводить до активації бактерійної мікрофлори ротової порожнини з подальшим розвитком гінгівітів, стоматитів, паротиту. Атонія сечового міхура і необхідність випускати сечу через катетер можуть спричинити розвиток висхідних пієлітів, циститів. У період реконвалесценції у частини хворих можуть виникати міозити, які проявляються ущільненням, болем під час пальпації окремих м'язів, особливо в місцях їх прикріплення до кісток. Тяжкі форми ботулізму супроводжуються високою летальністю — до 50 % і більше. Незважаючи на наявність у гострий період тяжких неврологічних розладів, до інвалідизації ботулізм не призводить; усі симптоми поступово, у різні терміни, зникають.

## ДІАГНОСТИКА

Встановити діагноз допомагає наявність таких *клінічно-епідеміологічних критеріїв*:

- вживання хворим продуктів, які можуть містити збудника ботулізму. Відсутність аналогічних симптомів у інших осіб, які вживали той самий продукт, у жодному разі не може бути підставою виключення діагнозу ботулізму, тому що їм токсин міг не потрапити через його гніздове розміщення у продукті;
- відсутність гарячки;
- прогресивна м'язова слабкість, що не корелює з вираженістю гастроінтестинального синдрому (нудота, блювання), якщо такий розвивається;
- виникнення парезів, паралічів за низхідним типом;
- виражена сухість слизових оболонок за відсутності ознак зневоднювання;
- здуття живота, затримка випорожнень (можуть виникати і без попередньої діареї);
- наявність очних симптомів (нечіткість зору, "сітка", "імла" перед очима, диплопія, анізокорія, мідріаз, птоз верхньої повіки та ін.);
- ознаки ГДН, які проявляються у початковий період лише відчуттям нестачі повітря, задишкою при фізичному навантаженні, ходьбі;
- відчуття дискомфорту, "клубка" в горлі, зміна тембру голосу;
- збереження свідомості, чутливості, слуху.

Іноді тільки спостерігання в динаміці дає змогу встановити діагноз. Але найменша підозра має бути підставою для направлення хворого у стаціонар, де можна забезпечити належне спостерігання і своєчасне надання медичної допомоги.

У загальних аналізах особливих змін не виявляють. У процесі лікування й контролю за станом хворого здійснюють низку досліджень, обсяг і характер яких визначається особливостями перебігу захворювання. Для диференціальної діагностики ботулізму з нейроінфекціями в разі нечіткої клінічної картини й непереконливих результатів *специфічного методу* важливого значення набувають дослідження спинномозкової рідини (не змінена при ботулізмі) й очного дна (зміни при ботулізмі не характерні). Результати дослідження нервової провідності в нормі, а електроміографія показує зниження амплітуди складних потенціалів м'язової діяльності.

Серед *специфічних методів* діагностики перевагу віддають біологічному методу. Оскільки виявлення збудника у дорослих не дає підстави встановити діагноз ботулізму, більше переконливим підтвердженням діагнозу є виявлення токсину в досліджуваному матеріалі (кров, блювотні маси, початкові промивні води). На білих мишах проводять реакцію нейтралізації токсину: внутрішньоочеревинно їм уводять вищезгаданий досліджуваний матеріал у поєднанні з моновалентною ПБС серотипів А, В, Е (якщо випадок виник у межах України). Спостерігання здійснюють протягом 4 днів. За цей час миші, не захищені тим типом антитоксинів, який спричинив захворювання у пацієнта, гинуть унаслідок розвитку типової клінічної картини ботулізму (прискорене дихання, парез м'язів, "осина талія"). Залишаються живими миші, яким уводили сироватку, відповідну типу токсину, що циркулює в крові хворого. Якщо у хворого реакція нейтралізації токсину позитивна з одним із типів сироватки, немає потреби у проведенні бактеріологічного дослідження. Здебільшого його навіть не призначають, обмежуючись реакцією нейтралізації, яка має високу чутливість і специфічність. Лише виявлення під час епідеміологічного дослідження збудника у продукті, який споживав хворий, може бути непрямим підтвердженням діагнозу ботулізму.

Серологічні реакції в діагностиці ботулізму не застосовують. Це пояснюється тим, що летальна доза значно нижча від тієї, яка може викликати антигенну реакцію і появу специфічних антитіл. У значній кількості випадків ботулізм є виключно клініко-епідеміологічним діагнозом.

## ЛІКУВАННЯ

Усі хворі на ботулізм, незалежно від тяжкості, підлягають обов'язковій госпіталізації, оскільки перебіг захворювання, ймовірність ускладнень непередбачувані. Безпосередньої небезпеки для оточення хворі не становлять. За підозри на інгаляційний ботулізм слід запобігти додатковому впливу ботулотоксину на пацієнта та інших. Одяг пацієнта потрібно зняти і зберігати у поліетиленових пакетах, поки його не вдасться ретельно випрати водою з милом. Пацієнт повинен негайно прийняти душ.

Призначають суворий ліжковий режим через виражену м'язову слабкість, можливість раптового зниження АТ. Харчування в тяжких випадках проводять або через назогастральний зонд, або внутрішньовенно нутритивними сумішами. У легких випадках особливої дієти не потрібно.

У приймальному відділенні лікареві необхідно насамперед вирішити питання — потребує хворий на ботулізм негайної ШВЛ чи ні. Адекватна ШВЛ має першочергове значення, тому що ГДН є найбільш серйозною загрозою для життя у пацієнтів із ботулізмом. Хворим, у яких існує ризик виникнення вираженої ГДН, потрібні постійна пульсоксиметрія, визначення життєвої ємності легень і парціального тиску газів артеріальної крові. ГДН може виникнути з несподіваною швидкістю. Питання про необхідність проведення інтубації та ШВЛ потрібно обов'язково розглянути, якщо життєва ємність легень знижується менше ніж на 30 % від належного (особливо в разі швидкого прогресування паралічу), а також наявні гіпоксемія і гіперкапнія. Багато пацієнтів надалі потребують інтубації та ШВЛ тривалістю від кількох днів до кількох місяців; у цьому випадку необхідна трахеотомія з ретельним трахеобронховим лаважем для запобігання вторинній інфекції. При затримці сечовиділення проводять катетеризацію за допомогою катетерів Фолея для запобігання висхідній сечовій інфекції.

Якщо виражених дихальних розладів у хворого немає, слід застосувати методи невідкладної детоксикації. У цьому разі лікування хворого починають з дуже ретельного, до чистої води, промивання шлунка і кишок (сифонна клізма) 3—5 % розчином натрію гідрокарбонату (300—500 г харчової соди на 10 л перевареної води), що руйнує токсин. Промиванням досягається видалення токсину, який ще не всмоктався. Для промивання спочатку (перша порція) використовують чисту переварену воду, що дає змогу відправити отримані у такий спосіб промивні води для специфічного дослідження. Проносні засоби не варто призначати, через те що вони можуть посилити парез кишок і спричинити нервово-м'язові розлади.

Промивати шлунок слід за допомогою зонда, щоб уникнути можливої аспірації промивних вод, невеликими порціями рідини, особливо за наявності дихальної недостатності, щоб не спричинити рефлекторну зупинку дихання. Хворим із вираженими бульбарними розладами зонд потрібно вводити дуже обережно, під контролем ларингоскопа, так як він може потрапити не в шлунок, а в трахею через парез м'язів піднебіння, голосових зв'язок і відсутність блювотного рефлексу. Перед витяганням зонда варто ще раз промити шлунок чистою водою, а потім увести одну дозу ПБС усередину. Промивання шлунка необхідно проводити незалежно від термінів госпіталізації хворого. Але якщо хворий госпіталізований у тяжкому стані, з вираженими дихальними розладами, іноді доводиться тимчасово обмежитися лише промиванням кишок на тлі ШВЛ (до введення постійного назогастрального або шлункового зонда). Таким хворим промивання слід починати із сифонної клізми ще й тому, що при цьому зменшується здуття живота, створюються сприятливіші умови для екскурсії легень, унаслідок чого хворі легше переносять промивання шлунка. Сифонні клізми з лужними розчинами необхідно робити щодня, а при вираженому здутті живота — і двічі на день доти, доки у хворого не відновиться самостійна моторика кишок.

Наступний етап — нейтралізація токсину, що циркулює в крові і ще не фіксований в органах-мішенях. Хворому в приймальному відділенні, незалежно від термінів захворювання, необхідно вводити гетерогенну ПБС. Задля можливості внутрішньовенного введення препаратів забезпечують центральний доступ з уведенням відповідного катетера, проводять ретельний догляд за ним, профілактику тромбозу. Оскільки тип токсину, який спричинив захворювання, на цей момент зазвичай невідомий, застосовують полівалентну ПБС (в Україні проти ботулізму серотипу А та Е вводять по 10 000 ОД, проти серотипу В — 5000 ОД) після обов'язкової проби на чутливість до чужорідного білка. Якщо проба позитивна, проводять попередню десенсибілізацію, а потім уводять необхідну дозу ПБС разом із ГКС. Найбільш тяжкими ускладненнями є анафілактичний шок, який може виникнути негайно навіть при дотриманні всіх необхідних правил, і сироваткова хвороба (через 7—10 днів), що розвивається у частини хворих після серотерапії. При тяжкому перебігу і швидкому прогресуванні захворювання ПБС потрібно вводити внутрішньовенно краплинно (у 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду). Через 12 год таку само дозу вводять внутрішньом'язово. За потреби ще через 12—24 год сироватку можна ввести втретє. Слід пам'ятати, що багаторазове (4 рази і більше) призначення ПБС недоцільне через тривалу циркуляцію пасивно введених антитоксичних антитіл (до 2 тиж. і більше); нечутливість ботулотоксину, що проник у нервову систему, до сироватки, яка циркулює в крові; збільшення ймовірності ускладнень (насамперед алергійних) з кожною новою порцією сироватки. При легкому перебігу ботулізму можна обмежитися одноразовим уведенням ПБС внутрішньом'язово. Одноразове введення однієї дози ПБС (25 000 МО) у шлунок після промивання його має на меті нейтралізувати ту частину ботулотоксину, який, можливо, ще залишився в шлунку. Якщо тип токсину, що спричинив захворювання, відомий, обмежуються введенням моновалентної ПБС.

Високоефективним методом лікування є гіпербарична оксигенація (ГБО), яка дає змогу тканинам, особливо ЦНС, без посередників споживати $O_2$ під підвищеним парціальним тиском, навіть в умовах тяжкої гістотоксичної гіпоксії, у такий спосіб нівелюючи гіпоксичну дію ботулотоксину.

Задля можливості внутрішньовенного введення препаратів забезпечують центральний доступ до

надключичної вени за допомогою відповідного катетера, здійснюють ретельний догляд за ним, уводять гіпокоагуляційні препарати з метою профілактики тромбозу надключичної та інших вен організму.

Інші види лікування певною мірою є другорядними. Антибіотики (хлорамфенікол, кліндаміцин, пеніцилін) призначають для запобігання розвитку вторинної інфекції (пневмонія, пієліт та ін.), а не для ерадикації збудника ботулізму (окрім випадків ботулізму в немовлят або ранового ботулізму). При ранову ботулізмі проводять ретельну хірургічну обробку рани. Спроби використовувати існуючі антихолінестеразні засоби задля поліпшення нервово-м'язової провідності не дали бажаного ефекту.

## ПРОФІЛАКТИКА

Основним заходом профілактики ботулізму є ретельне дотримання технології приготування копченостей, солінь, консервованих продуктів як у домашніх умовах, так і на підприємствах громадського харчування. Не слід купувати кров'яну і ліверну ковбасу, солену чи копчену рибу, буженину, шинку, консервовані гриби у випадкових осіб. Якщо якість продукту викликає сумнів, слід його прокип'ятити: кип'ятіння протягом 10 хв руйнує ботулотоксин. М'ясо при цьому потрібно нарізати шматками завтовшки не більше ніж 2 см.

При груповому спалаху ботулізму забезпечують контроль упродовж 2 тиж. за всіма, хто споживав підозрілий продукт. Рештки продукту направляють на бактеріологічне і токсикологічне дослідження. У разі найменшого погіршення самопочуття осіб із осередку хвороби госпіталізують. Питання про доцільність уведення ПБС із профілактичною метою вирішують індивідуально.

Специфічну профілактику поліанатоксином (триразово з інтервалом 1,5 міс.) проводять лише особам, які працюють із натуральним ботулотоксином.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Ботулізм — це гостре захворювання, спричинюване переважно дією токсину Cl. botulinum.
- У несприятливих анаеробних умовах вегетативні форми Cl. botulinum утворюють спори, які виключно стійкі до впливу фізичних і хімічних чинників.
- Основним фактором патогенності Cl. botulinum є екзотоксин, який продукують вегетативні форми. Це найпотужніший із відомих у світі токсинів. Виявлення різних антигенних властивостей токсину зумовило поділ Cl. botulinum на серотипи. В Україні поширені збудники ботулізму серотипів А, В і Е.
- Захворювання зазвичай розвивається, коли людина вживає їжу, що накопичила токсин унаслідок забруднення її та розмноження вегетативних форм збудника. Найчастіше це в'ялена або слабосолена риба, ковбаса, шинка, м'ясні, рибні, овочеві, грибні консерви.
- Окрім харчового ботулізму, до якого сприйнятливі всі люди, виділяють особливі варіанти його перебігу — ботулізм немовлят і рановий ботулізм.
- Перенесене захворювання не супроводжується формуванням антитоксичного імунітету, тому що імуногенна доза токсину в багато разів перевищує летальну. Антибактерійні антитіла, що можуть з'являтися у хворих, не мають особливого захисного і діагностичного значення.
- У разі харчового шляху потрапляння ботулінічного токсину останній може починати всмоктуватися вже в ротовій порожнині. У шлунку ботулотоксин не руйнується під дією хлоридної кислоти і може частково адсорбуватися. Ботулотоксин серотипу Е та окремих його штамів серотипів А і В взагалі тільки в шлунку активується пепсином. Основна кількість токсину всмоктується без ушкодження слизової оболонки в тонкій кишці.
- Основними ланками патогенезу є порушення нервово-м'язової передачі й виникнення тотальної гіпоксії.
- Провідними клінічними синдромами харчового ботулізму є міоплегічний, офтальмоплегічний, парезу кишок, інших вегетативних розладів, бульбарних розладів, ГДН.
- Основними напрямами лікування є промивання травного каналу незалежно від дня хвороби, уведення ПБС, усунення гіпоксії.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте характеристику ботулізму.
2. Дайте характеристику збудника ботулізму.
3. Назвіть основні чинники, що згубно діють на вегетативну форму і ботулотоксин.
4. Які продукти можуть бути небезпечними через можливість зараження ботулізмом?
5. Який механізм порушення нервово-м'язової передачі внаслідок дії ботулотоксину?
6. Як виникає тотальна гіпоксія в організмі при ботулізмі?
7. Назвіть провідні клінічні синдроми ботулізму.
8. Дайте характеристику поділу харчового ботулізму за ступенями тяжкості.
9. Яке питання насамперед має вирішувати лікар при прийомі хворого на ботулізм?
10. Назвіть детоксикаційні заходи лікування ботулізму.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудник ботулізму належить до:**
   A. Аеробів
   B. Неспороносних бактерій
   C. Анаеробів
   D. Вірусів
   E. Грибків
2. **Який продукт є найнебезпечнішим за можливістю зараження харчовим ботулізмом?**
   A. Курячий суп
   B. Смажена свіжа риба
   C. М'ясна тушонка
   D. Персиковий джем
   E. Салат зі свіжих овочів
3. **Який чинник не діє згубно на ботулотоксин?**
   A. Кип'ятіння
   B. Лужний розчин
   C. Висока концентрація солі
   D. Кислий розчин
   E. Висока концентрація цукру
4. **Ботулотоксин якого типу активується лише безпосередньо в шлунку людини?**
   A. $C_1$
   B. D
   C. E
   D. G
   E. $C_2$
5. **Який очний симптом не виникає при типовому перебігу ботулізму?**
   A. Міоз
   B. Мідріаз
   C. Птоз верхньої повіки
   D. Стробізм
   E. Парез погляду
6. **Який із наведених нижче проявів не характерний для типового перебігу харчового ботулізму?**
   A. Парез кишок
   B. Мідріаз
   C. Низхідні парези
   D. Сухість слизових оболонок
   E. Гепатомегалія
7. **При типовому ботулізмі виникає:**
   A. Міоз
   B. Профузна діарея
   C. Зневоднювання
   D. Спленомегалія
   E. "Імла" перед очима
8. **При типовому перебігу ботулізму характерною ознакою є:**
   A. Порушення ковтання
   B. Зміни чутливості шкіри
   C. Профузна діарея
   D. Спленомегалія
   E. Гарячка
9. **Яке питання потрібно першочергово вирішити лікарю, що оглядає хворого на ботулізм у приймальному відділенні?**
   A. Чи потрібно призначити антибіотик
   B. Чи потрібно ввести ГКС
   C. Чи треба терміново ввести антихолінестеразний засіб
   D. Чи потрібно підключити хворого до апарата ШВЛ
   E. Чи вводити регідратаційні розчини
10. **Хворому на типовий ботулізм ПБС уводять:**
    A. Тільки до 2-ї доби хвороби
    B. У будь-який день хвороби
    C. Не пізніше 4-ї доби хвороби
    D. Тільки в 1-у добу хвороби
    E. Тільки підшкірно

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – C; **2** – C; **3** – D; **4** – C; **5** – A; **6** – E; **7** – E; **8** – A; **9** – D; **10** – B.

# ЕНТЕРОВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ. ПОЛІОМІЄЛІТ

**Ентеровірусні інфекції** – гострі інфекційні захворювання, що характеризуються розмаїттям клінічних проявів – від легких гарячкових станів і простого носійства до менінгоенцефалітів, міокардитів та інших тяжких станів.

## ВСТУП

Ентеровірусні інфекції належать до значно поширених у всіх країнах світу.

## ЕТІОЛОГІЯ

Віруси Коксакі (за назвою містечка у штаті Нью-Йорк, де були отримані перші фекальні культури цих вірусів) й ECHO належать до роду Enterovirus родини Picornaviridae. Віруси Коксакі розділяють на групи A і B; перша група має 23 серотипи, друга – 6 серотипів. Відомо 34 серотипи вірусів ECHO, більша частина яких патогенна для людини. ECHO – це

перші букви англійських слів "Enteric Cytopathogenic Humar Orfhan" ("кишкові цитопатогенні людські сирітки"). Крім вірусів Коксакі й ЕСНО є ще 4 типи ентеровірусів (68—71). Два з них — типи 68 і 69 — є збудниками респіраторних і кишкових захворювань, тип 70 — геморагічного кон'юнктивіту, тип 71 виділений від хворих на менінгіт і енцефаліт. Ентеровіруси містять РНК, стійкі до заморожування, чутливі до нагрівання, висушування й впливу дезінфекційних засобів. Усі типи вірусів Коксакі групи В і типи 68—71, деякі типи вірусів Коксакі групи А чинять виражену цитопатичну дію. Їх культивують у культурі клітин нирок мавп та інших культур. Усіх збудників ентеровірусних інфекцій можна виділити при зараженні сисунців білих мишей.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є лише людина, хворий або вірусоносій, що виділяє збудника з випорожненнями. Крім того, вірус потрапляє в навколишнє середовище зі слизом верхніх дихальних шляхів. Найінтенсивніше виділення вірусу відбувається в перші дні хвороби, але іноді може тривати протягом кількох місяців. Механізми передачі — переважно фекально-оральний, зрідка повітряно-краплинний. Можлива і трансплацентарна передача вірусів Коксакі й ЕСНО. Захворювання реєструють у вигляді спорадичних випадків і спалахів. Інфекція висококонтагіозна.

## ПАТОГЕНЕЗ

Реплікація вірусів Коксакі й ЕСНО відбувається в епітеліальних клітинах і лімфоїдних утворах кишок і верхніх дихальних шляхів. При герпангіні, синдромі гострого респіраторного захворювання в місці вхідних воріт виникають зміни у вигляді ураження слизових оболонок. У разі зниження реактивності макроорганізму збудник проникає в кров і розноситься по всьому організму. Ентеровіруси тропні до нервової і м'язової тканин, можуть спричинювати міокардит, менінгіт, енцефаліт. Імунітет типоспецифічний, стійкий.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють такі клінічні форми:

| | |
|---|---|
| B08.4 | Ентеровірусний везикулярний стоматит з екзантемою |
| B08.5 | Ентеровірусний везикулярний фарингіт (герпангіна) |
| G05.1 | Ентеровірусний енцефаліт |
| G02.0* | Ентеровірусний менінгіт |
| A88.0 | Ентеровірусна екзантематозна гарячка (бостонська екзантема) |
| H13.1* | Гострий епідемічний геморагічний кон'юнктивіт (ентеровірусний) |
| B33.0 | Епідемічна міалгія |
| B34.1 | Ентеровірусна інфекція, неуточнена |
| B97.1 | Ентеровіруси як причина хвороб, класифікованих в інших рубриках |

За ступенем тяжкості розрізняють легкий, середньої тяжкості й тяжкий перебіг. Інкубаційний період триває від 2 до 7 днів. При всіх клінічних варіантах захворювання починається гостро. Температура тіла підвищується до 38—40 °С, хворі скаржаться на головний біль, запаморочення, загальну слабість.

При ***герпангіні***, незважаючи на гарячку, загальний стан хворих залишається задовільним, турбує біль у горлі. Характерними є зміни в ротоглотці: на тлі гіперемованої слизової оболонки на передніх дужках, язичку, піднебінних мигдаликах з'являються папули, що швидко перетворюються на везикули. Через 1—2 дні везикули лопаються й на їхньому місці утворюються поверхневі ерозії з вузькою зоною гіперемії. Окремі ерозії можуть зливатися з утворенням великих дефектів. До кінця тижня ерозії загоюються без сліду. Збільшуються підщелепні лімфатичні вузли.

При ***епідемічній міалгії*** на тлі гарячки й загальної інтоксикації виникають напади сильного болю у м'язах грудної клітки, живота, кінцівок, що зумовлено розвитком гострого міозиту. Напади болю тривають від кількох хвилин до кількох годин, багаторазово повторюючись протягом доби. При ураженні м'язів грудної клітки дихання поверхневе, супроводжується задишкою, тахікардією, посиленим потовиділенням. При локалізації процесу у м'язах живота пальпаторно визначають різко виражену болючість, що може бути розлитою по всьому животі або ж локалізуватися лише з одного боку. Напади можуть імітувати клінічну картину гострого живота, ниркової кольки.

***Серозний менінгіт*** починається гостро з гарячки, інтоксикації. Симптоми ураження оболон мозку з'являються у 1—3-й, іноді на 5—7-й день хвороби. Характерними ознаками є головний біль, блювання. Менінгеальний синдром виражений помірно, часто не в повному обсязі. Іноді спостерігають дисоціацію між наявністю менінгеального синдрому й змінами у спинномозковій рідині. Так, при досить вираженому менінгеальному синдромі спинномозкова рідина може бути інтактною і, навпаки, за наявності в ньому запальних змін ознак менінгеального синдрому може не бути. Спинномозкова рідина з 2—5-го дня має лімфоцитний характер, рівень глюкози нормальний або незначно підвищений. Її санація у більшості хворих відбувається на 10—20-й день. Трапляються й тяжкі ураження нервової системи: менінгоенцефаліти, енцефаломієліти, поліомієлітоподібні захворювання.

***Ентеровірусна гарячка (мала хвороба)*** клінічно не діагностується. Характеризується підвищенням температури тіла протягом 2—4 днів. Можуть з'являтися біль у животі, риніт, фарингіт, міалгії, поліаденопатія.

***Ентеровірусна гарячка з екзантемою*** характеризується підвищенням температури тіла до 39 °С тривалістю до 7 днів, появою на 2—3-й день хвороби рясного дрібноплямистого (у такому випадку нерідко говорять про так звану бостонську екзантему) або плямисто-папульозного висипу.

***Поліорадикулоневрит із синдромом Гієна—Барре*** за клінічними симптомами нагадує паралітичні форми поліомієліту. Парези й паралічі минають відносно швидко з відновленням рухових функцій. Іноді перебігають тяжко. Можливі летальні наслідки.

***Геморагічний кон'юнктивіт*** спричинює тип 70 ентеровірусу. Захворювання починається гостро: під-



**Мал. 12.** **Ящуроподібний синдром при ентеровірусній інфекції**

вищується температура тіла, але загальний стан хворого залишається задовільним. Турбують світлобоязнь, сльозотеча. Під час огляду спостерігають гіперемію, крововиливи в кон'юнктиву. Клінічне одужання настає через 10—14 днів.

Інші клінічні форми ентеровірусної інфекції не мають специфічної клінічної картини (мал. 12). Діагноз, як правило, встановлюють тільки після проведення специфічної діагностики.

### УСКЛАДНЕННЯ

У більшості випадків хвороба закінчується без будь-яких ускладнень. Несприятливі й смертельні наслідки спостерігають переважно у новонароджених і дітей молодшого віку. Основна причина смерті — ураження ЦНС і серця.

### ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Вірус виділяють зі слизу й змивів ротоглотки, випорожнень, спинномозкової рідини у культурі клітин. Специфічні антигени виявляють методами прямої та непрямої імунофлюоресценції. Основне значення мають серологічні методи (РТГА, ІФА та ін.). Діагностичним вважається наростання титру антитіл в 4 рази й більше.

### ЛІКУВАННЯ

Хворих госпіталізують за клінічними показаннями (менінгіт, енцефаліт, мієліт, міокардит та ін.). Проводять патогенетичну й симптоматичну терапію, що відповідає клінічній формі. Період тимчасової непрацездатності залежить від клінічної форми. Хворих ізолюють на 14 днів.

### ПРОФІЛАКТИКА

Специфічну профілактику не розроблено. Для дітей, які контактували із хворими, у дитячих закладах установлюють карантин на 14 днів після припинення контакту. Працівників пологових відділень і дитячих закладів, які були в контакті із хворими, на 14 днів переводять на іншу роботу. В осередку здійснюють поточну й заключну дезінфекцію. Дітям віком до 3 років у разі контакту із хворими вводять нормальний людський імуноглобулін у дозі 0,3 мл на 1 кг маси тіла, у ніс закапують лейкоцитний інтерферон.

### ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Ентеровірусні інфекції поширюються переважно фекально-оральним шляхом.
- Ентеровірусні інфекції реєструють у вигляді як спорадичних випадків, так і спалахів.
- Ентеровірусні інфекції характеризуються поліморфізмом клінічних проявів із переважанням таких клінічних форм, як герпангіна, епідемічна міалгія, серозний менінгіт, мала хвороба, ентеровірусна екзантема.
- Діагноз ентеровірусної інфекції потребує лабораторного підтвердження. Основне значення мають серологічні методи дослідження.
- Специфічне етіотропне лікування не розроблено.
- Специфічну профілактику не розроблено.

## Поліомієліт

**Поліомієліт** (лат. *polyomyelitis*; син.: дитячий спінальний параліч) — гостре інфекційне захворювання, що характеризується переважним ураженням нервової системи з розвитком парезів і паралічів.

### ВСТУП

Станом на 2022 рік залишаються лише 2 країни в Азії: Пакистан та Афганістан, в яких реєструється ендемічна передача вірусу (175 випадків за 2020 рік) й існує проблема з вакцинацією населення. У зв'язку із цим у деякі країни, які до того були сертифіковані ВООЗ як вільні від вірусу, протягом 2009—2022 рр. відбувалося занесення інфекції з цих ендемічних регіонів.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудниками поліомієліту є поліовіруси трьох серотипів (I, II, III), що належать до роду Enterovirus, родини Picornoviridae. Міжнародна назва штамів: I тип — Брунгільда, II тип — Лансінг, III тип — Леон. Віріон поліовірусу містить РНК, що вкрита тонкою білковою оболонкою. У лабораторних умовах вірус культивують на культурах тканин. Збудниками поліомієліту є дикі штами, що циркулюють у природі. Однак у зв'язку з уведенням живої вакцини не виключається можливість мутації й відновлення патогенних властивостей в окремих клонів вакцинних штамів вірусу, що здатні спричинювати вакциноасоційовані випадки захворювання.

Вірус стійкий у навколишньому середовищі. Він упродовж тривалого періоду здатний зберігатися у воді (за температури 10 °С — до 130 діб, 25 °С — до 75 діб) і випорожненнях (до 6 міс.), не втрачає життєздатність за низьких температур, але гине під час кип'ятіння, під дією дезінфекційних засобів.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є лише людина — хвора або бактеріоносій, яка виділяє вірус із випорожненнями.

Вірус також виявляють у перші 5 днів хвороби у слизу з носоглотки.

Основний механізм передачі вірусу — фекально-оральний. Менше значення має повітряно-краплинний механізм передачі зі слизом. До поліомієліту сприйнятливі всі люди, але переважно діти віком до 1 року.

## ПАТОГЕНЕЗ

Первинне розмноження вірусу відбувається в епітелії травного каналу й носової частини горла. У більшості випадків вірус не виходить за межі первинної локалізації, й інфекційний процес перебігає субклінічно — в інапарантній формі. Після проникнення вірусу в кров він розмножується в різних органах і тканинах. Зміни внутрішніх органів незначні. Клінічні прояви відповідають вісперальній (абортивній) формі захворювання. У разі подолання вірусом ГЕБ розвивається менінгеальна або паралітична форма. При паралітичній формі спостерігають переважне ураження рухових нейронів передніх рогів спинного мозку й рухових клітин черепних нервів (лицевого, трійчастого та ін.). Ураження передніх рогів спинного мозку спричинює мляві паралічі м'язів кінцівок, тулуба, шиї, міжреберних м'язів, ураження рухових ядер черепних нервів — порушення ковтання, дихання, косоокість та ін. Потрапивши в клітину, поліовірус розмножується в цитоплазмі, потім вивільняється із клітини шляхом "вибуху", що призводить до її загибелі. Кількість уражених нервових клітин у стовщеннях спинного мозку чітко корелює з настанням або парезів (при незначній кількості), або паралічів (коли загинуло не менше ніж 1/4 клітин). Загиблі клітини заміщуються гліозною тканиною, наслідком чого є рубцювання. У м'язах із порушеною іннервацією розвивається атрофія. Після перенесеної інфекції формується стійкий типоспецифічний імунітет.

У гостру фазу поліомієліту внутрішні органи повнокровні, наявні зміни в лімфоїдній тканині мигдаликів, лімфатичних фолікулів кишок, селезінки. У померлих унаслідок розвитку дихальної недостатності виявляють порушення лімфо- і кровообігу в легенях, набряк міжальвеольних перегородок, пневмонію й ателектази. Тканина спинного мозку набрякла, межа між сірою і білою речовиною стерта.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють непаралітичні (A80.4) і паралітичні форми (A80.0, A80.1, A80.2, A80.3) поліомієліту. До ***непаралітичних форм*** належать інапарантна, абортивна й менінгеальна. У разі виявлення паралітичної форми обов'язково потрібно зазначити, чи спричинена вона диким природним вірусом або диким завезеним вірусом, або це вакциноасоційований випадок захворювання. Серед паралітичних форм — спінальна, бульбарна, понтинна. За ступенем тяжкості розрізняють легкий, середньої тяжкості і тяжкий перебіг.

Інкубаційний період триває від 5 до 35 днів.

Найчастіше трапляється *інапарантна форма*. Клінічно вона ніяк не проявляється. Однак такі пацієнти з випорожненнями виділяють велику кількість збудників і в епідеміологічному відношенні відіграють вирішальну роль у поширенні інфекції.

*Абортивна форма* не має специфічних ознак, характеризується короткочасним підвищенням температури тіла, загальною слабістю, помірними катаральними проявами, болем у животі, рідкими випорожненнями. У таких хворих настає швидке й повне одужання.

*Менінгеальна форма*, як правило, починається гостро з підвищення температури тіла до 39—40 °С, інтенсивного головного болю, блювання. На 2—3-й день виявляють незначно або помірно виражені менінгеальні ознаки, біль під час пальпації за ходом нервових стовбурів. Іноді можливий двохвильовий перебіг хвороби. Тоді перша хвиля протягом 2—5 днів перебігає як абортивна, а потім розвивається клінічна картина серозного менінгіту. Під час люмбальної пункції рідина витікає під підвищеним тиском, прозора, цитоз лімфоцитний, до 300 клітин в 1 мкл, кількість білка нормальна, рівень глюкози незначно підвищений. Запальні зміни у спинномозковій рідині можуть з'явитися на 2—3 дні пізніше від появи менінгеального синдрому. Перебіг сприятливий, хвороба закінчується одужанням.

У перебігу ***паралітичної форми*** виділяють 4 періоди: передпаралітичний, паралітичний, період відновлення і резидуальний. Передпаралітичний період характеризується гарячкою, загальною інтоксикацією. У перші дві доби можливі катаральні й диспепсичні симптоми. Надалі з'являються головний біль, блювання, нерідко виражена ригідність потиличних м'язів, позитивні менінгеальні симптоми, біль за ходом нервових стовбурів, гіперестезія. Хворі мляві, сонливі. Іноді вже в передпаралітичний період можна виявити вертикальний і горизонтальний ністагм. До кінця цього передпаралітичного періоду загальний стан поліпшується, температура тіла нормалізується, але посилюється больовий синдром і хвороба переходить у паралітичний період.

Для поліомієліту характерна асиметричність (наприклад, права нога, ліва рука), "мозаїчність" ураження, швидкий розвиток млявих паралічів протягом кількох годин. Тонус м'язів знижений, рефлекси ослаблені. Швидко розвиваються м'язові атрофії. Розлади чутливості для поліомієліту не характерні, больова й тактильна чутливість збережена. Потовиділення посилене. Цей період триває від 1—2 днів до 2 тиж., після чого починається період відновлення.

Відновлення рухових функцій відбувається повільно й нерівномірно. Знижений тонус м'язів і арефлексія спостерігаються довгий час. За відсутності позитивної динаміки протягом 3—6 міс. залишкові парези і паралічі розглядають як резидуальні.

Резидуальний період характеризується атрофією уражених м'язів, розвитком контрактур суглобів, остеопорозом, деформацією кісток, при ураженні м'язів спини — викривленням хребта.

Паралітичну форму поліомієліту поділяють на бульбарну, спінальну, понтинну.

При *бульбарній формі* стан хворих із самого початку тяжкий. Характерними симптомами є висока гарячка, виражена інтоксикація. На тлі цього порушуються ковтання і фонація, зникає глотковий рефлекс, відзначаються нерухомість язика, патологічна секре-

ція слизу, який накопичується у верхніх дихальних шляхах й обтурує їх, що призводить до розладів дихання. При ураженні дихального і судинорухового центрів спостерігають задишку, порушення ритму дихання, ціаноз, що наростає, тахі- й брадиаритмію. Можлива смерть на 1—7-й день захворювання. У більш легких випадках із 2-го тижня стан хворих поліпшується, бульбарні прояви зменшуються й надалі можуть навіть повністю зникнути.

*Спінальна форма* розвивається внаслідок ураження рухових клітин передніх рогів спинного мозку (шийний, грудний, поперековий відділи спинного мозку). Частота її виявлення становить до 95 % загальної кількості паралітичних форм. Для цієї форми характерний стійкий м'язовий біль. Розвиваються паралічі ніг (частіше у дітей, ніж у дорослих), рідше — рук, шиї, тулуба. Відзначається моно-, пара-, три- або тетрапарез. Найтяжчими є випадки з ураженням міжреброві м'язів і діафрагми. При спінальному типі дихальних розладів спостерігають задишку, обмеження рухливості грудної клітки, втягування при вдиху міжреброві проміжків, ослаблення кашльового рефлексу, ціаноз. Деяке відновлення втрачених рухових функцій може відбутися протягом 6 міс. після початку хвороби, однак залишкові паралічі зазвичай зберігають постійний характер (мал. 13).

*Понтинна форма* є наслідком ізольованого ураження ядра лицевого нерва й супроводжується розвитком паралічу мімічних м'язів. Клінічно це проявляється асиметрією м'язів обличчя, згладженістю носогубної складки на боці ураження, опущенням кута рота з одного боку. Очна щілина не змикається (лагофтальм). Розладів чутливості, сльозовиділення, смаку й больових відчуттів не спостерігають. Паралітичний період триває від кількох днів до 3 тиж. Перебіг сприятливий, але можливе стійке збереження парезу лицевого нерва.

Можуть розвиватись і змішані форми: бульбарно-спінальна, понтоспінальна. Найтяжче перебігають бульбарно-спінальні форми, що характеризуються ураженням стовбура мозку в поєднанні з парезами й паралічами скелетних м'язів.



**Мал. 13.** **Давньоєгипетська стела із зображенням людини з ознаками постполіомієлітної атрофії м'язів нижньої кінцівки**

Вакциноасоційований поліомієліт пов'язаний із застосуванням живої поліомієлітної вакцини. Він виникає у пацієнтів із неповноцінним імунним статусом: гіпогаммаглобулінемією, первинним В-клітинним імунодефіцитом. Клінічні прояви аналогічні таким при паралітичній формі поліомієліту, спричиненому дикими штамами поліовірусів, і зберігаються впродовж не менше ніж 2 міс.

## ДІАГНОСТИКА

Для ідентифікації вірусу потрібно досліджувати випорожнення і слиз із носової частини горла. Проте слід пам'ятати, що поліовірус у ротоглотці можна виявити протягом 5 днів від початку хвороби. Із випорожненнями вірус виділяється непостійно (дискретно), тому потрібно брати 2 проби з інтервалом 24—48 год у кількості 4—8 г. Пробу вміщують у сухий стерильний водонепроникний контейнер і відправляють у лабораторію для зараження культури тканин. До відправлення в лабораторію проби можна зберігати за температури 4—8 °С. Для визначення штаму виділеного вірусу (вакцинний або дикий) застосовують ПЛР або типування за допомогою типоспецифічних нейтралізувальних сироваток.

Для підтвердження діагнозу можна використати серологічні методи дослідження (РЗК та ін.). Діагностичне значення має наростання титру антитіл у 4 рази і більше у парних сироватках, узятих з інтервалом 10—14 днів.

Для виявлення ступеня ураження рухових нейронів використовують метод електронейроміографії.

При менінгеальній формі досліджують спинномозкову рідину. У перші дні хвороби визначають клітинно-білкову дисоціацію (лімфоцитний плеоцитоз за нормального рівня білка), що на 2—3-му тижні може змінитися білково-клітинною дисоціацією (зниження плеоцитозу, збільшення кількості білка). Спинномозкову рідину також піддають вірусологічному дослідженню і проводять ПЛР.

Діагностика поліомієліту натепер — це складне завдання. Згідно із рекомендаціями ВООЗ, із січня 1997 р. в Європі введено стандартне визначення випадку поліомієліту, відповідно до якого лише випадок гострого млявого паралічу, що супроводжується виділенням поліовірусу, класифікують як поліомієліт. Крім того, ВООЗ рекомендує виділяти: підозрілий, ймовірний і підтверджений випадок поліомієліту. Підозрілим на поліомієліт варто вважати випадок гострого млявого моно-, пара- і тетрапарезу, що розвинувся протягом 1—3 днів. При цьому у хворого раптово з'являється слабкість або параліч ніг (ноги), рук (руки) і/або/ всього тіла. Слід ураховувати відсутність такої слабкості або паралічу, а також пологової травми з паралічами й парезами в анамнезі. Крім того, до категорії підозрілого випадку поліомієліту належать гострі неврити лицевого нерва в разі резистентності до лікування протягом 2 тиж.

Ймовірним випадком поліомієліту вважають підозрілий випадок, що супроводжується типовою клінічною картиною гострого млявого паралічу без пору-

шення чутливості, за наявності ознак асиметрії, мозаїчності ураження. Це тимчасовий діагноз, який упродовж 12 тиж. від початку паралічу має бути замінений комісією на діагноз "підтверджений поліомієліт", "поліомієлітне захворювання" або виключений.

Формулювання "підтверджений випадок" використовують, якщо у хворого із клінічними проявами гострого млявого паралічу з випорожнень виділений поліовірус і комісією встановлений діагноз поліомієліту. Цьому хворому необхідно провести додаткове дослідження для визначення штаму поліовірусу. Вакциноасоційований поліомієліт розвивається, як правило, у період до 30 днів після введення живої вакцини.

## УСКЛАДНЕННЯ

Зазвичай виникають пневмонія, ателектази легень, інтерстиційний міокардит; при бульбарній формі — іноді гостре розширення шлунка, тяжкі шлунково-кишкові розлади з кровотечею, виразками, перфорацією, ілеусом. Летальність при паралітичних формах варіює від 20 до 50 %.

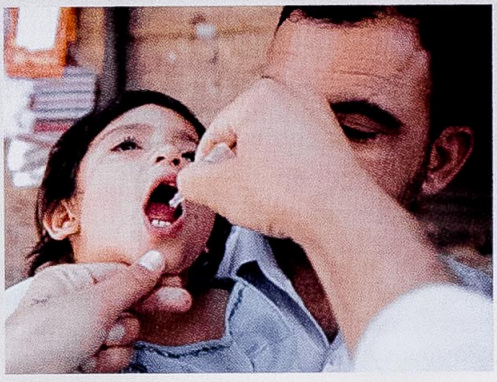
## ЛІКУВАННЯ

Хворі на поліомієліт підлягають екстреній госпіталізації та ізоляції в спеціалізовані бокси не менше ніж на 40 днів.

У передпаралітичний і паралітичний періоди необхідний цілковитий фізичний спокій. Таких хворих потрібно ретельно доглядати. Ліжко має бути із твердим матрацом, без подушки; ноги — витягнуті, стопи — фіксовані у фізіологічному положенні шиною; уражені кінцівки закутують вовняною хусткою, пледом. У передпаралітичний період потрібно застосовувати імуноглобулін у розрахунку 0,5 мл/кг маси тіла хворого для профілактики паралічів, препарати інтерферону, рибонуклеазу. При сильному м'язовому болю призначають анальгетики. За наявності менінгеального синдрому проводять дегідратацію салуретиками. При порушенні ковтання потрібне введення шлункового зонда. При дихальних розладах — ШВЛ, профілактика вторинної пневмонії. У ранній відновлювальний період (з 14-го по 20-й день) призначають вітаміни групи В ($B_{12}$, $B_1$, $B_6$), прозерин, анаболічні гормони, ноотропні препарати. У відновлювальний період застосовують фізіотерапію (аплікація парафіну, УВЧ), для профілактики контрактур — масаж, лікувальну гімнастику.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Специфічну профілактику* поліомієліту проводять шляхом планового щеплення за допомогою двох видів вакцин — інактивованої вакцини Солка чи живої вакцини Себіна. Також існують полівалентні вакцини, що містять два типи вірусу (I, III), і моновалентні вакцини, що містять один із типів. Нині не застосовують вакцину проти типу II. Інактивовану вакцину вводять підшкірно або внутрішньом'язово, живу — усередину (мал. 14) Дітям із первинним імунодефіцитом і вагітним призначення живої вакцини протипоказане.



**Мал. 14.** **Вакцинація проти поліомієліту вздовж афгано-пакистанського кордону** (http.www.who.int.aboutcopyright.ru)

В епідемічному осередку проводять заключну дезінфекцію. За контактними особами встановлюють медичне спостерігання протягом часу, що дорівнює інкубаційному періоду, з метою раннього виявлення хворих. Проводять дворазове (2 проби випорожнень протягом 2 днів) копрологічне дослідження. Контактним дітям віком до 5 років здійснюють одноразову ревакцинацію.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Нині ВООЗ проводить програму, спрямовану на ліквідацію в світі поліомієліту, спричиненого диким вірусом.
- Поліомієліт поширюється переважно фекально-оральним шляхом.
- Поліомієліт може перебігати у вигляді паралітичних й непаралітичних форм.
- Для паралітичної форми поліомієліту характерними симптомами є асиметричність ураження, швидкий розвиток млявих паралічів; при цьому больова і тактильна чутливість збережена.
- Поліомієліт може ускладнитися пневмонією, ателектазом легень, інтерстиційним міокардитом.
- Імунітет після перенесеного поліомієліту стійкий, типоспецифічний.
- Хворі на поліомієліт підлягають обов'язковій ізоляції в спеціалізовані бокси.
- Вакцинація проти поліомієліту є обов'язковою; її проводять за Календарем профілактичних щеплень живою або інактивованою вакциною.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які властивості мають ентеровіруси?
2. Назвіть джерела ентеровірусної інфекції.
3. До яких органів і систем тропні ентеровіруси?
4. Назвіть клінічні форми ентеровірусних інфекцій.
5. Укажіть лабораторні методи діагностики ентеровірусної інфекції.

6. Яких заходів необхідно вжити в епідемічному осередку ентеровірусної інфекції?

7. Які механізми й шляхи передачі поліомієліту?

8. Які структури нервової системи уражує поліовірус?

9. Опишіть неврологічну симптоматику спінальної форми поліомієліту.

10. Перерахуйте основні напрями терапії в період розвитку паралічу та період реконвалесценції поліомієліту.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Джерелом ентеровірусної інфекції є інфікована:**

A. Людина

B. Велика рогата худоба

C. Свиня

D. Вівця

E. Собака

2. **Хворий, 24 років, скаржиться на біль у горлі. Слизова оболонка ротоглотки помірно гіперемована, на слизовій оболонці м'якого піднебіння і мигдаликів наявні пухирці, заповнені серозною рідиною. Найімовірніший діагноз:**

A. Бактеріальний тонзилофарингіт

B. Герпангіна

C. Дифтерія

D. Туляремія

E. Ангіна Венсана

3. **Хворий, 19 років, занедужав раптово: температура тіла підвищилася до 38 °С, з'явилися напади сильного болю у м'язах грудної клітки протягом 30—40 хв, які повторювалися впродовж дня кілька разів. Під час нападу дихання поверхневе. У період між нападами м'язи безболісні під час пальпації. Слизова оболонка ротової частини горла помірно гіперемована. У легенях хрипів немає. Найімовірніший діагноз:**

A. Лептоспіроз

B. Епідемічна міалгія

C. Дерматоміозит

D. Бруцельоз

E. Трихінельоз

4. **Для паралітичної форми поліомієліту характерно:**

A. Відсутність гарячки

B. Поява паралічів після 3-ї доби хвороби

C. Симетричність паралічів

D. Наявність висипу на шкірі

E. Порушення шкірної чутливості

5. **Основним методом лабораторної діагностики ентеровірусної інфекції є:**

A. Мікроскопічний

B. Бактеріологічний

C. Серологічний

D. Алергологічний

E. Біохімічний

6. **При якій формі поліомієліту частіше спостерігають резидуальні прояви?**

A. Інапарантній

B. Абортивній

C. Менінгеальній

D. Спінальній

E. Бульбарній

7. **Збудником поліомієліту можуть бути всі перераховані нижче віруси, окрім:**

A. Поліовірусу типу I

B. Поліовірусу типу II

C. Поліовірусу типу III

D. Поліовірусу типу IV

E. Вакцинних штамів живої вакцини

8. **Джерелом поліомієліту є:**

A. Людина

B. Велика рогата худоба

C. Свині

D. Собаки

E. Усі відповіді правильні

9. **Основним механізмом передачі поліомієліту є:**

A. Контактний

B. Фекально-оральний

C. Рановий

D. Інтранатальний

E. Трансмісивний

10. **При бульбарній формі поліомієліту можливе ураження рухових ядер:**

A. Язикоглоткового нерва

B. Лицевого нерва

C. Блукаючого нерва

D. Трійчастого нерва

E. Усі відповіді правильні

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** — A; **2** — B; **3** — B; **4** — B; **5** — C; **6** — D; 7 — D; **8** — A; **9** — B; **10** — E.

# ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ З ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ ТРАВНОГО КАНАЛУ

Вірусні інфекції з переважно фекально-оральним механізмом передачі посідають особливе місце у структурі інфекційної патології, а в країнах, що розвиваються, вони й дотепер є причиною смертності у дітей першого року життя, а в осіб похилого віку й у хворих з імунодефіцитними станами характеризуються тяжким перебігом і ускладненнями. Більшість із цих інфекцій супроводжується як діарейним, так і катаральним синдромом, що ускладнює клінічну діагностику. Найчастіше трапляються ротавірусна, реовірусна та норволк-вірусна інфекції.

Важливе значення в практиці лікаря має діагностика гострих захворювань із діарейним синдромом інфекційної етіології для визначення тактики ведення хворих і вжиття протиепідемічних заходів, а також диференціальна діагностика інфекційних і неінфекційних, вірусних і бактерійних діарей.

## Реовірусна інфекція

Реовірусна інфекція — гостре антропонозне вірусне захворювання з переважним ураженням верхніх дихальних шляхів і травного каналу.

### ВСТУП

Реовіруси являють собою велику родину вірусів, які уражують людину, ссавців, птахів, комах, рослини. Представників цієї родини об'єднано в 9 родів, одним з яких є ротавіруси. Майже в усіх обстежуваних осіб 20—25-річного віку виявляють антитіла до реовірусів.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудники — РНК-вмісні віруси роду Reovirus (Orthoreovirus), родини Reoviridae. Реовіруси регулярно виділяють із випорожнень і респіраторного секрету людини і тварин. При 56 °С віріони зберігають інфекційні властивості впродовж 2 год, при 4 і 21 °С — упродовж 2 міс., при 37 °С — упродовж 1,5 міс. Збудник стійкий до коливань pH від 2,2 до 8,0, але інактивується 70 % розчином етилового спирту і 3 % розчином формаліну.

Реовіруси культивують у різних первинних культурах клітин і культурах, що перевиваються. Цикл репродукції триває 14 год і довше. В одній клітині утворюється до 1000 вірусних частинок; їх вихід відбувається шляхом "вибуху", що супроводжується лізисом клітини.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Резервуар і джерело інфекції — людина. Вона виділяє збудника зі слизом із носо- й ротоглотки впродовж 7—10 днів, із випорожненнями — до 5 тиж.

Основний механізм передачі інфекції — повітряно-краплинний, проте можливий і фекально-оральний. Захворювання трапляється у вигляді спорадичних випадків і епідемічних спалахів, переважно в дитячих колективах. Відомі випадки внутрішньоутробної (трансплацентарної) передачі реовірусів. Існують повідомлення про зв'язок реовірусу 3-го типу з виникненням біліарної атрезії у немовлят, а також із розвитком неврологічних й екзантемних синдромів.

Захворювання поширене всюди. Природна сприйнятливість людей висока, проте клінічно виражене захворювання спостерігають переважно у дітей віком від 6 міс. до 3—5 років.

### ПАТОГЕНЕЗ

Реовіруси первинно репродукуються в епітеліальних клітинах слизової оболонки порожнини рота, горла і тонкої кишки, у регіонарних лімфатичних вузлах, звідки потрапляють у лімфу і кров. У дітей раннього віку здатні уражати легені, ЦНС. Доведена здатність реовірусів проходити через плаценту і чинити ембріопатичну дію.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 реовіруси входять у блок "Збудники хвороб, класифіковані в інших рубриках" (B97.5).

Інкубаційний період триває від 1 до 7 днів. Захворювання у більшості випадків починається гостро з підвищення температури тіла. Турбують головний біль, зниження апетиту, кашель, нежить, іноді нудота, блювання. Під час огляду виявляють гіперемію обличчя, ін'єкцію судин склери, кон'юнктивіт, гіперемію слизової оболонки мигдаликів, дужок, задньої стінки горла, слизисті виділення з носа. Можуть збільшуватися шийні лімфатичні вузли, зрідка печінка і селезінка. У деяких хворих у період розпалу респіраторних ознак з'являються симптоми ураження кишок. Діти скаржаться на біль у животі, гурчання за ходом тонкої кишки, короткочасну діарею.

Перебіг захворювання у більшості випадків легкий. Гарячка триває від 1 до 7 днів. У старших вікових групах реовірусна інфекція частіше перебігає у вигляді стертих безсимптомних форм. Характерних змін крові немає.

### УСКЛАДНЕННЯ

У дітей раннього віку можливі пневмонія, серозний менінгіт, міокардит. Описано летальні випадки серед новонароджених і дітей раннього віку.

### ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Специфічна діагностика грунтується на виділенні вірусу зі слизу із рото- й носоглотки, випорожнень, спинномозкової рідини у культурі клітин, а також на виявленні наростання титру специфічних антитіл у парних сироватках у РГГА.

Для виділення вірусу з організму хворих використовують культуру клітин і новонароджених мишей. Ідентифікацію виділеного штаму проводять

за допомогою РН і РГГА, серологічну діагностику — за допомогою РГГА.

### ЛІКУВАННЯ

Проводять ситуативну патогенетичну терапію.

### ПРОФІЛАКТИКА

Профілактичні заходи аналогічні таким при інших ГРВІ та гострих кишкових інфекціях. Засоби імунопрофілактики не розроблено.

### ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Реовірусна інфекція — гостре антропонозне вірусне захворювання з переважним ураженням верхніх дихальних шляхів і травного каналу.
- Захворювання поширене всюди. Майже в усіх обстежуваних осіб 20—25-річного віку виявляють антитіла до реовірусів.
- Збудники — РНК-вмісні віруси роду Reovirus (Orthoreovirus), родини Reoviridae.
- Реовіруси первинно репродукуються в епітеліальних клітинах слизової оболонки порожнини рота, горла і тонкої кишки, у регіонарних лімфатичних вузлах, звідки потрапляють у лімфу і кров.
- Перебіг захворювання у більшості випадків легкий. У дітей раннього віку можливі пневмонія, серозний менінгіт, міокардит. У старших вікових групах і в дорослих реовірусна інфекція частіше перебігає у вигляді стертих безсимптомних форм.
- Методи етіотропного лікування і специфічну профілактику не розроблено.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте епідеміологічну характеристику реовірусної інфекції.
2. Якими клінічними проявами маніфестує реовірусна інфекція?
3. Назвіть принципи її діагностики.
4. Перерахуйте ускладнення реовірусної інфекції.
5. Які принципи лежать в основі лікування й профілактики реовірусної інфекції?

## Ротавірусна інфекція

Ротавірусна інфекція — це гостре вірусне захворювання, яке поширене в усьому світі і характеризується такими клінічними ознаками, як блювання, водяниста діарея, помірна інтоксикація, катар верхніх дихальних шляхів. Ротавірус серогрупи А вважають найпоширенішим і відповідальним за більшість інфекційних діарей у дітей. Водночас інші ротавіруси (серогрупи В і С) виділяються не так часто, але можуть спричинювати епідемії гастроентеритів у дорослих.

### ВСТУП

У структурі дитячої захворюваності й смертності ротавірусна інфекція посідає особливе місце. Серед дітей раннього віку (1—3 роки) вона є найпоширенішою причиною тяжкої діареї. У країнах, що розвиваються, ротавіруси зумовлюють більше ніж 850 тис. летальних наслідків щорічно. В усьому світі ротавіруси спричинюють понад 25 % летальних наслідків, асоційованих із діареєю, і 6 % усіх випадків смерті у дітей віком до 5 років. В Україні на ротавірусну інфекцію припадає від 35 до 75 % усіх випадків гострих кишкових інфекцій. Про значне поширення ротавірусів серед населення свідчить часте виявлення сироваткових антитіл до цих збудників. До кінця 3-го року життя у 90 % дітей виявляють антитіла до ротавірусів серогрупи А і у 43 % населення деяких районів — антитіла до ротавірусів серогрупи С, що за поширеністю відповідає лише парагрипу і респіраторно-синцитіальній вірусній інфекції.

### ЕТІОЛОГІЯ

Вірусологічні дослідження, що проводяться у всьому світі, показали наявність кількох серологічних видів ротавірусів (А, В, С, D, Е та ін.), кожний з яких поділяється на кілька підвидів, і продемонстрували велику антигенну різноманітність збудників цієї інфекції. Види А, В, С інфікують людину. Найпоширенішою серед людей вважається вид А. Зв'язок частоти виникнення інфекції, спричиненої тим або іншим видом, з імунним статусом макроорганізму невідомий. Усі види ротавірусів патогенні також для багатьох ссавців і птахів різних видів.

Ротавірус — РНК-вмісний вірус роду Rotavirus, родини Reoviridae — при електронній мікроскопії нагадує колесо (від лат. *rota* — колесо). Наявність фрагментованого РНК-геному забезпечує існування феномену генетичної рекомбінації і необмежене утворення нових патогенних для людини штамів. Віруси достатньо стійкі — виживають у діапазоні pH від 3,0 до 9,0, витримують упродовж 1 міс. температуру близько 0 °С, нагрівання до 50 °С протягом 1,5 год, нечутливі до хлороформу та ефіру. Відзначається стійкість цих збудників до звичайних дезінфектантів.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основним джерелом ротавірусної інфекції є хворий на гастроентерит, що виділяє з випорожненнями значну кількість вірусних частинок. Інфікувальна доза ротавірусів, що спричинює симптоми гастроентериту, становить $4—6^{10}$ вірусних тіл в 1 г випорожнень. Вірус виявляють у випорожненнях із перших днів розвитку клінічних симптомів; максимум його виділення припадає на перші 3—6 днів, а тривалість становить 20 днів від початку захворювання. Здорові вірусоносії також є епідеміологічно небезпечними. Рівень вірусоносійства у дітей раннього віку варіює від 1,5 до 9 %.

Основним механізмом передачі ротавірусної інфекції вважається фекально-оральний при побутових контактах. Нерідко зараження відбувається при

вживанні інфікованої води та їжі. У деяких дослідженнях обов'язкова наявність фекально-орального механізму ставиться під сумнів й обговорюється питання про можливість повітряно-краплинного механізму передачі ротавірусної інфекції.

Ротавірусна інфекція уражує всі вікові групи населення, але переважно дітей віком до 2 років. Ротавіруси — найчастіша причина внутрішньолікарняної інфекції, особливо для недоношених новонароджених і дітей раннього віку. Такому інфікуванню сприяють холодна пора року, тривале перебування дітей у стаціонарі та скупченість у палатах. Істотну роль у передачі ротавірусів відіграє медичний персонал: у 20 % співробітників у сироватці крові виявляють антитіла до ротавірусу, у випорожненнях — ротавірусний антиген. Ротавірус часто виділяють на таких предметах, як медичні меблі, білизна, побутова техніка, іграшки, ручки дверей і т. ін.

Ротавірусна інфекція має виражену сезонність із підвищенням захворюваності в осінній період і подальшим її наростанням узимку, що пов'язують із кращим виживанням ротавірусу в навколишньому середовищі за низьких температур. Спорадичні випадки ротавірусної інфекції виникають і влітку, але, як правило, під час похолодання. Вважається, що влітку циркулюють штами, відмінні від зимових. Виявлення різних серотипів вірусів залежить також від географічного регіону. Характерною ознакою ротавірусної інфекції є зниження частоти клінічних проявів у дітей віком понад 5 років і дорослих, що може зумовлюватися підвищенням імунітету, оскільки рівень нейтралізувальних антитіл збільшується з віком і внаслідок тривалої експозиції вірусу в організмі.

## ПАТОГЕНЕЗ

Потрапляючи в організм людини через ротову порожнину, ротавіруси безперешкодно досягають тонкої кишки, активуються протеолітичними ферментами і починають розмножуватися. Наявність у ротавірусів двох білкових капсидів робить їх високорезистентними до дії кислого вмісту шлунка, жовчі, протеолітичних ферментів. Вважають, що ротавірусна інфекція не обмежується тонкою кишкою, а в спорадичних випадках має місце екстраінтестинальна локалізація (у легенях, печінці, селезінці, нирках, мозку та крові).

Ротавіруси реплікуються у ворсинчастих ентероцитах. Унаслідок цього вже через 20 год після інфікування клітини руйнуються і злущуються в просвіт кишки. Верхівки ворсинок оголюються, змінюють форму, набрякають, збільшується глибина крипт. Злущені клітини разом із вірусом і рештками їжі накопичуються у верхній частині тонкої кишки, а потім просуваються в товсту кишку і виводяться назовні з випорожненнями. Втрата епітеліоцитів і поява функціонально неповноцінних клітин зумовлюють виникнення ферментативної дицукридної і лактазної недостатності, тобто мальабсорбційного компонента діареї. Мальабсорбція призводить до транзиту неперетравлених осмотично активних моно- і дицукридів, вуглеводів, жирів і білків у товсту кишку, яка не в змозі абсорбувати достатню кількість води, у результаті чого виникає осмотична діарея.

Інтенсивність запалення при ротавірусній інфекції незначна порівняно з тим, яке спричинюють інші кишкові патогени.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють лише ротавірусний ентерит під кодом А08.0. Ротавірусна інфекція найчастіше (у 65—70 % хворих) розвивається як гастроентерит з усім комплексом клінічних симптомів. Захворювання починається гостро з появи підвищеної температури тіла (як правило, 38—38,5 °С), інтоксикації, діареї (зазвичай 5—10 разів на день), повторного блювання, болю в животі, здуття і бурчання кишок. Зазначені симптоми виникають майже одночасно у 1-й день хвороби. Лише у 10 % хворих діарея і блювання з'являються на 2—3-й день. Катаральні прояви на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, ротоглотки і кон'юнктиві (сполучній оболонці ока) також виявляють з 1-го дня від початку хвороби; вони характеризуються поєднанням таких симптомів, як гіперемія слизової оболонки твердого і м'якого піднебіння, дужок, мигдаликів, розпушеність задньої стінки горла, риніт, кон'юнктивіт, незначний сухий кашель. У дітей ротавірусна інфекція часто перебігає у вигляді двох хвиль — респіраторної і кишкової, що змінюють одна одну.

Тривалість інтоксикації здебільшого не перевищує 3 днів, а загалом — 7—10 днів. Температурну реакцію і симптоми гастроентериту спостерігають від 3 до 7 днів.

У тяжких випадках ротавірусної інфекції (переважно у дітей віком 1—2 роки) може розвиватися дегідратаційний синдром із порушенням водно-електролітного балансу, що потребує госпіталізації та інтенсивної терапії.

## УСКЛАДНЕННЯ

Можуть розвиватися гемолітико-уремічний синдром, синдром Рея, синдром Кавасакі, неонатальний некротичний коліт. Хронічний перебіг інфекції може виникати в осіб з імунодефіцитними станами і в імуносупресивних пацієнтів після трансплантації кісткового мозку. Летальний наслідок можливий через розвиток ДШ.

## ДІАГНОСТИКА

Оскільки клінічна картина при ротавірусному ентериті не вирізняється специфічністю, діагноз потрібно підтверджувати лабораторними дослідженнями: виявлення в перші дні хвороби у випорожненнях ротавірусного антигену методами РН та ІФА, в тому числі експрес-методами; виявлення РНК ротавірусу методом ПЛР (ще й у слині); визначення в крові антиротавірусних антитіл (РЗК, ІФА).

## ЛІКУВАННЯ

Методи етіотропної терапії не розроблено. Доцільність госпіталізації хворих у стаціонар визначається клініко-епідеміологічними показаннями. Лікування хворих ґрунтується на принципах патогенетичної

терапії. Найбільш загрозливим проявом ротавірусної інфекції є зневоднювання організму різного ступеня вираженості й порушення електролітного балансу.

Слід зазначити, що анатомо-фізіологічні особливості немовлят (переважання об'єму позаклітинної рідини, розвинена судинна система травного каналу, знижена концентраційна здатність нирок) при ротавірусному ентериті зумовлюють надзвичайно швидке виведення рідини з організму і розвиток тяжкого зневоднення. Ступінь його у дітей визначає тяжкість перебігу захворювання. За відсутності або в разі невчасного проведення регідратаційної терапії захворювання може мати летальний наслідок.

При тяжкій дегідратації (втрата рідини — 10 %) необхідне внутрішньовенне введення рідини. Нині частоту використання інфузійної терапії можна знизити на 90 % за рахунок своєчасного і правильного застосування розчинів для пероральної регідратації.

При ротавірусній інфекції пероральну регідратацію використовують у лікуванні захворювань легкого і середнього ступеня тяжкості, що має перевагу над парентеральним уведенням і скорочує тривалість лікування. Для лікування дітей ВООЗ рекомендує застосовувати ОРС зі зниженою осмолярністю, наявністю в їх складі компонентів злаків (рису, ячменю та ін.) і препаратів цинку.

Розчини для пероральної регідратації призначають залежно від ступеня дегідратації. Дітям першого року життя — по 50—100 мл на 1 кг маси тіла в перші 4—6 год лікування, потім після кожного епізоду рідких випорожнень — близько 10 мл на 1 кг маси тіла. Дітям віком від 1 до 3 років — по 50 мл на 1 кг маси тіла впродовж перших 4 год, потім по 10 мл на 1 кг маси тіла після кожного епізоду рідких випорожнень. Дітям старшої вікової групи і дорослим у перші 4 год лікування потрібно вжити 500 мл розчину (до зменшення відчуття спраги), потім приймати близько 100—200 мл після кожного рідкого випорожнення.

Як правило, у дорослих також необхідно проводити пероральну регідратацію ОРС, але в меншій кількості; не вважається за потрібне зниження їх осмолярності, застосування препаратів цинку.

При тяжкому перебігу ротавірусної інфекції регідратацію проводять парентерально. Для дезінтоксикації і поліпшення гемодинаміки використовують сбалансовані інфузійні сольові розчини: "Ацесоль", "Трисоль", "Дисоль" та ін. Після припинення блювання або за можливості пероральної лікування регідратація може бути комбінованою.

Важливою ланкою в комплексному лікуванні ротавірусної інфекції у дітей є дієтотерапія. У деяких випадках доцільне призначення спеціальних ферментів, що розщеплюють лактозу. Поширена практика годування таких дітей лише рисовим відваром не виправдана. Як прикорм використовують безмолочні каші, овочеве пюре. Дітям, які перебувають на штучному вигодовуванні, рекомендують обмеження або відміну молочних сумішей і призначення безлактозних або низьколактозних сумішей. Тривалість такої дієти встановлюють індивідуально.

Останніми роками ВООЗ наполегливо рекомендує застосування ентеросорбентів при цій патології. За допомогою ентеросорбції відбуваються фіксація і виведення із травного каналу вірусів, бактерій, ентеротоксинів і низки біологічно активних речовин, досягається не лише дезінтоксикація, а й різнобічна біологічна дія. Перевагу віддають кремнієвим сорбентам.

### ПРОФІЛАКТИКА

Неспецифічна профілактика така сама, як при інших кишкових інфекціях. У профілактиці внутрішньолікарняного поширення ротавірусної інфекції велике значення має виявлення можливих вірусоносіїв серед медичного персоналу. Нині в світі для *специфічної профілактики* ротавірусного гастроентериту використовують оральну живу і рекомбінатну вакцини.

### ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Ротавірусний гастроентерит виникає в кожної дитини молодшого віку. Перебіг хвороби у дітей перших років життя найчастіше ускладнюється розвитком дегідратації, що потребує інтенсивного лікування.
- У дорослих з імуноскомпрометованим статусом і після трансплантації кісткового мозку ротавірусний гастроентерит може мати тяжкий перебіг і супроводжуватися розвитком ускладнень.
- Стандартом лікування є проведення пероральної регідратації, яка в більшості випадків сприяє швидкому поліпшенню стану дітей.
- Згідно з визначенням експертів ВООЗ, найефективнішим для запобігання тяжкій ротавірусній діареї може стати ротавірусна вакцина.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте загальну характеристику інфекційних хвороб вірусної етіології із фекально-оральним механізмом передачі.
2. Які особливості має клінічний перебіг ротавірусного гастроентериту?
3. Назвіть методи лабораторної діагностики ротавірусного гастроентериту.
4. Перерахуйте ускладнення ротавірусної інфекції.
5. Які принципи лікування і профілактики ротавірусної інфекції?

## Норволк-вірусна інфекція

Хвороба, спричинена Норволк-вірусом, — це гостра інфекція, яка супроводжується багаторазовим блюванням, діареєю, міалгією.

### ВСТУП

У всьому світі норовіруси є основною причиною гострого небактерійного гастроентериту. Захворювання часто проявляється груповими спалахами в різних закладах. Норовіруси вкрай заразні, вже 10 вірусних частинок здатні спричинити хворобу.

Норволк-вірус (лат. *norwalk-virus*) — це найкраще досліджений представник великої групи норовірусів, до складу якої також входять такі серологічно різні збудники, як гавайський вірус, вірус Снігових гір, вірус Мартин та ін.

## ЕТІОЛОГІЯ

Норовіруси — віруси без зовнішньої оболонки родини Caliciviridae, геном яких представлений одноланцюговою РНК. Розрізняють кілька генетичних груп. Згідно з рекомендаціями Міжнародного комітету з таксономії вірусів, до роду Norowalkviridae належить тільки один різновид — Норволк-вірус.

Норволк-віруси можна швидко дезактивувати дезінфекційними засобами, що містять хлор, але через відсутність ліпідної оболонки він стійкіший до оброблення спиртом і детергентами.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Норовіруси передаються при прямому контакті з хворим або опосередковано через заражену воду чи їжу.

Заражена вода потрапляє в організм людини кількома шляхами: це може бути водопровідна вода, вода з колодязя, відкритих громадських водойм, басейнів, вода з автоматів із кубиками льоду.

Морепродукти та інгредієнти салатів — їжа, яка найчастіше спричиняє спалахи норволк-вірусної інфекції. Уживання сирих або недостатньо термічно оброблених молюсків і устриць супроводжується високим ризиком інфікування цим вірусом. Інші продукти харчування можуть бути заражені від хворого під час приготування ним їжі. Спалахи хвороб, спричинених норовірусом, частіше виникають у закритих або напівзакритих закладах, таких як лікувальні заклади для хронічних хворих, лікарні, в'язниці, гуртожитки і круїзні лайнери, де з появою вірусу інфекція поширюється дуже швидко від людини до людини або через заражену їжу. У багатьох випадках норовірус передавався через їжу, варто було лише одній інфікованій людині до неї доторкнутися.

Постінфекційний імунітет нетривалий і не виключає повторне зараження. Існує природжена схильність до інфекції: особи з I групою крові хворіють частіше, тоді як особи із III і IV групами крові менш сприйнятливі до збудника.

## ПАТОГЕНЕЗ

Норволк-вірус, потрапивши до організму людини, реплікується у тонкій кишці; унаслідок цього коротшають ворсинки клітин, відбувається гіперплазія крипт, власне пластинка (*lamina propria*) інфільтрується поліморфноядерними клітинами. У шлунку і товстій кишці змін не виявлено. Патоморфологічні зміни супроводжуються помірною стеатореєю, розладами всмоктування вуглеводів і зниженням активності деяких ферментів, окрім аденілатциклази.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 гостру ентеропатію, спричинену Норволк-вірусом, вирізняють під кодом А08.1.

Інкубаційний період становить від 10 до 72 год, у більшості випадків симптоматика розвивається через 1—2 доби. Ця хвороба, як правило, минає сама. Її ознаки — нудота, блювання, діарея, а також біль у животі, у деяких випадках втрата смакової чутливості. У дітей у симптоматиці зазвичай переважає блювання, у дорослих — діарея. Можуть спостерігатися сонливість, млявість, біль у м'язах і невисока гарячка. Симптоми можуть тривати кілька днів. До групи ризику належать діти раннього віку, особи похилого віку і пацієнти з ослабленою імунною системою.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення виникають рідко. Можливі тяжкий перебіг і летальний наслідок передусім у вищезгаданих осіб, що належать до групи ризику.

## ДІАГНОСТИКА

Зазвичай цю інфекцію діагностують завдяки ПЛР. Такі тести, як ІФА з використанням антитіл проти різних штамів, мають недостатні специфічність і чутливість.

## ЛІКУВАННЯ

**Лікування,** як правило, ситуативно патогенетичне. У разі значної дегідратації показана пероральна або внутрішньовенна регідратація.

## ПРОФІЛАКТИКА

Миття рук, як і раніше, залишається одним із найефективніших засобів запобігання поширенню Норволк-вірусу. Усі поверхні, де може бути наявний вірус, треба продезінфікувати. З метою профілактики внутрішньолікарняної інфекції в закладах проводять низку заходів, зокрема щоденне вологе прибирання.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Норволк-вірусна інфекція — це гостра хвороба, яка супроводжується багаторазовим блюванням, діареєю, помірними проявами інтоксикації.
- У всьому світі Норволк-віруси є основною причиною гострого небактерійного гастроентериту; часто захворювання проявляється груповими спалахами в різних закладах.
- Норовіруси — віруси без зовнішньої оболонки, що належать до родини Caliciviridae, геном яких представлений одноланцюговою РНК; розрізняють кілька генетичних груп.
- Норволк-віруси передаються під час прямого контакту із хворим або опосередковано через заражену воду чи їжу.
- Морепродукти та інгредієнти салатів — їжа, яка найчастіше спричиняє спалахи норволк-вірусної інфекції.
- Специфічні методи профілактики і лікування не застосовують.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте характеристику норволк-вірусної інфекції.
2. Які етіологія і патогенез захворювання?
3. Перерахуйте епідеміологічні особливості норволк-вірусної інфекції.
4. Опишіть клінічну картину і методи лабораторної діагностики захворювання.
5. Які принципи лікування і профілактики норволк-вірусної інфекції?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Назвіть джерело ротавірусного гастроентериту:**
   A. Птахи
   B. Риби
   C. Людина
   D. Собаки
   E. Гризуни
2. **Небактерійні гастроентерити найчастіше спричиняють:**
   A. Норволк-віруси
   B. Ентеровіруси
   C. Реовіруси
   D. Аденовіруси
   E. Респіраторно-синцитіальні віруси
3. **Який механізм передачі ротавірусної інфекції:**
   A. Трансмісивний
   B. Фекально-оральний
   C. Повітряно-краплинний
   D. Контактний
   E. Трансплацентарний
4. **Ураження яких відділів травного каналу характерне для ротавірусної інфекції?**
   A. Шлунка
   B. Проксимального відділу тонкої кишки
   C. Проксимального відділу товстої кишки
   D. Сигмоподібної ободової кишки
   E. Прямої кишки
5. **Який тип діареї характерний для ротавірусної інфекції?**
   A. Секреторна
   B. Осмотична
   C. Анатомо-функціональна
   D. Ексудативна
   E. Змішана
6. **У клінічній картині ротавірусної інфекції характерним є:**
   A. Гострий початок
   B. Підвищення температури тіла
   C. Блювання, діарея
   D. Біль у животі
   E. Усі відповіді правильні
7. **Основним засобом профілактики норволк-вірусної інфекції є:**
   A. Уникнення скупчення людей
   B. Застосування дезінфекційних засобів
   C. Призначення хіміопрофілактичних препаратів
   D. Миття рук
   E. Вакцинація
8. **Реовірусна інфекція характеризується ураженням:**
   A. Верхніх дихальних шляхів і травного каналу
   B. Нижніх дихальних шляхів і травного каналу
   C. Слизових оболонок ротової порожнини і прямої кишки
   D. Шкіри з появою екзантеми
   E. Суглобів і м'язів

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – C; **2** – A; **3** – B; **4** – B; **5** – B; **6** – E; 7 – D; **8** – A.

# АМЕБІАЗ

Амебіаз (лат. *amoebiasis*; застарілий термін: амебна дизентерія) – антропонозна протозойна інфекційна хвороба, спричинювана Entamoeba histolytica, яка характеризується переважним ураженням товстої кишки, можливим утворенням вторинних вогнищ у різних органах і має схильність до хронічного перебігу.

## ВСТУП

Амебіаз – убіквітарна інфекція, близько 10 % світової популяції інфіковано амебами. Щорічна захворюваність на кишковий амебіаз становить близько 50 млн випадків, летальність сягає 100 тис. випадків. Позакишковий амебіаз становить лише близько 10 % усіх випадків виявленого амебіазу. До 50 % усіх випадків цієї інфекції припадає на країни, що розвиваються. Найпоширеніша вона в Індії, у Південній і Західній Африці, Кореї, Китаї, Південній і Центральній Америці. Значне поширення амебіазу зумовлюють низький рівень санітарних умов, невисокий соціально-економічний статус, скупченість населення, деякі особливості культурних традицій. В Україні випадки амебіазу трапляються набагато рідше, в основному спорадично, хоча завезення цієї інфекції та створення ендемічного осередку можливе у деяких регіонах.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник амебіазу — E. histolytica — належить до роду Entamoeba, класу Tubulinea, типу Archamoebae. Життєвий цикл гістолітичної амеби включає дві стадії: вегетативну (трофозоїт) і цисти, що можуть переходити одна в іншу залежно від умов в організмі хазяїна. Вегетативні форми амеб нестійкі в навколишньому середовищі, у випорожненнях хворого гинуть через 30 хв. Розрізняють три вегетативні форми амеб:

- тканинна (велика вегетативна) форма амеби має значну рухливість і високу інвазійну здатність. Зумовлює фагоцитоз еритроцитів (еритрофаг). Цю форму паразита виявляють лише при кишковому амебіазі в уражених органах, свіжовиділених випорожненнях хворої людини;
- просвітна форма амеби має незначну рухливість. Ця форма живе у просвіті товстої кишки і виявляється у випорожненнях реконвалесцентів гострого кишкового амебіазу, при хронічному перебігу й у носіїв амеб після провокації проносним засобом;
- передцистна форма малорухлива, наявна у випорожненнях реконвалесцентів гострого кишкового амебіазу.

Цисти виявляють у випорожненнях реконвалесцентів гострого кишкового амебіазу, у хворих на рецидивний хронічний амебіаз у стадії ремісії й у носіїв амеб. Цисти вирізняються високою стійкістю до чинників навколишнього середовища. У вологих випорожненнях за температури 17—20 °С й у воді, вільній від бактерійної сапрофітної мікрофлори, вони не втрачають життєздатності близько 1 міс., у зволоженому ґрунті — до 8 днів. В охолоджених продуктах харчування, на фруктах, овочах, предметах домашнього вжитку цисти можуть зберігатися кілька днів. За низької температури вони не втрачають життєздатності кілька місяців; висока температура негативно впливає на цисти; висушування спричиняє їх загибель майже миттєво. Звичайні дезінфекційні засоби залежно від хімічного складу і концентрації по-різному діють на цисти: 5 % розчин формаліну й 1 % розчин хлораміну не чинять на них помітного негативного впливу; у розчині сулеми (1:1000) цисти гинуть протягом 4 год. У разі потрапляння цист у тонку кишку людини відбувається руйнація їхніх оболонок, за сприятливих умов вони розмножуються, перетворюючись на вегетативні форми, що живуть у проксимальних відділах товстої кишки.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції при амебіазі є людина, що виділяє цисти E. histolytica. Хворі з гострими проявами кишкового амебіазу виділяють із випорожненнями переважно нестійкі в навколишньому середовищі вегетативні форми паразита, тому епідеміологічної небезпеки не становлять. Найнебезпечнішими є носії амеб, а також реконвалесценти гострого кишкового амебіазу і хворі на хронічний амебіаз. Виділення цист інвазованими особами може тривати багато років, а за 1 добу один носій амеб здатний виділяти 300 млн цист і більше. Їх виділення відбувається нерівномірно.

Механізм інфікування — фекально-оральний. Основними факторами передачі цист гістолітичної амеби є продукти харчування, рідше — вода, контамінована цистами. Механічним переносником є мухи. Останнім часом описано випадки зараження внаслідок орально-анальних статевих контактів.

Умови побуту, водопостачання, санітарний стан населених пунктів і загальний культурний рівень населення можуть визначати різний ступінь ураження. Населення міста інфіковане меншою мірою, ніж сільське. Так само як носійство, захворюваність на гострий амебіаз реєструється по всій земній кулі, але, на відміну від носійства, хвороба зазвичай розвивається у регіонах із жарким і сухим кліматом. Особливості епідемічного процесу при амебіазі якоюсь мірою можуть бути пов'язані з ослабленням опірності організму, яка легше виникає у жаркому кліматі, а також з іншими змінами функціонування травного каналу.

Захворювання реєструють цілорічно, із максимумом у жаркі місяці. Амебіазу властива спорадичність; майже завжди окремі випадки захворювання виникають без жодного зв'язку між собою. Епідемічні спалахи розвиваються в результаті потрапляння нечистот у воду. Останнім часом описані епідемічні спалахи в закритих колективах, зокрема серед ув'язнених у колоніях суворого режиму.

Хворіють на амебіаз усі вікові групи населення обох статей, але переважно чоловіки віком 20—58 років. Особливо сприйнятливі до амебіазу жінки у III триместрі вагітності й у післяпологовий період, що, мабуть, зумовлено особливостями клітинної імунної відповіді у вагітних, а також особи, які отримували імуносупресивну терапію. У цілому набутий у результаті хвороби імунітет при амебіазі є нестійким і нестерильним, не захищає пацієнтів ні від рецидивів, ні від реінфекції.

## ПАТОГЕНЕЗ

Назва E. histolytica безпосередньо пов'язана з літичною дією амеби на тканини. Її прикріплення (адгезія) до слизової оболонки кишки відбувається за допомогою галактозоінгібувального адгезивного лектину — пептиду, який утворює пори в слизовій оболонці й у такий спосіб ушкоджує кишки. Крім цього фактора у збудника виявлено безліч гемолізинів, які здатні знешкоджувати еритроцити і протеази, а також гіалуронідазу, що сприяє проникненню амеб у тканини. У разі проникнення E. histolytica в підслизовий шар відбувається інтенсивне розмноження паразитів, утворюється первинне вогнище у вигляді мікроабсцесів, які розкриваються в порожнину кишки, унаслідок чого утворюється виразка невеликих розмірів. При цьому амеби інтенсивно розмножуються, поширюючись по периферії виразки, і проникають усередину, досягаючи м'язової оболонки. Невеликі виразки, розташовані поблизу одна від одної, можуть зливатися, у результаті чого утворюються великі виразки, діаметром кілька сантиметрів. На слизовій оболонці при гострому амебіазі можуть одночасно виявлятися виразки різних розміру і форми: від ледь помітних до гігантських. Дно виразок вкрите некротичними масами. За неускладненого

перебігу амебіазу слизова оболонка між виразками має звичайний вигляд. Найчастіше виразковий процес охоплює сліпу й висхідну ободову кишку, червоподібний відросток. На другому місці за частотою локалізації розміщуються сигмоподібна ободова кишка і пряма кишка.

У разі виникнення ерозії судин слизової оболонки товстої кишки трофозоїти E. histolytica потрапляють у портальну венозну систему, спричинюючи генералізацію інфекції. Гематогенна дисемінація амеб призводить до розвитку позакишкового амебіазу з утворенням вогнищ (часто абсцесів) у печінці, легенях, головному мозку й інших органах. Тривалий, із хронічним перебігом, кишковий амебіаз може стати причиною утворення кіст, поліпів і амебом. Амебомами називають пухлиноподібні утворення у стінці товстої кишки, що складаються із грануляційної тканини, фібробластів й еозинофільних лейкоцитів.

В обмеженні поширеності патологічного процесу при інвазивному амебіазі важлива роль належить клітинним механізмам імунного захисту. Однак, як було встановлено, у разі розвитку гострого інвазивного амебіазу активність Т-клітинної ланки знижується через вироблення специфічного сироваткового фактора, індукованого паразитом. Проте клітинний імунітет має певне значення у запобіганні амебній інфекції, про що побічно може свідчити тяжкий перебіг її на тлі лікування кортикостероїдами. Правдивість цього положення підтверджують випадки блискавичного перебігу амебіазу в недоношених дітей і вагітних, у яких наявний насамперед клітинний імунодефіцит.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють такі клінічні форми:

| | |
|---|---|
| A06.0 | Гостра амебна дизентерія |
| A06.1 | Хронічний кишковий амебіаз |
| A06.2 | Амебний недизентерійний коліт |
| A06.3 | Амебома кишок |
| A06.4 | Амебний абсцес печінки |
| J99.8* | Амебний абсцес легень |
| G07* | Амебний абсцес головного мозку |
| A06.7 | Шкірний амебіаз |
| A06.8 | Амебна інфекція іншої локалізації |
| A06.9 | Амебіаз, неуточнений |

*Гостра амебна дизентерія* (гострий кишковий амебіаз) — основна і найчастіша клінічна форма інвазії. Інкубаційний період триває від 1—2 тиж. до 3 міс. і довше. Захворювання може перебігати у легкій, середньотяжкій і тяжкій формах. При гострому кишковому амебіазі стан хворих залишається задовільним тривалий час, інтоксикація не виражена, температура тіла нормальна або субфебрильна. Лише в незначної частини хворих з'являються загальна слабість, швидка втомлюваність, головний біль, зниження апетиту, відчуття важкості в надчеревній ділянці, іноді короткочасний біль у животі, метеоризм. Провідним симптомом кишкового амебіазу є розлад випорожнень. У початковий період вони рясні, калові, із прозорим слизом, 4—6 разів на добу, з різким запахом. Потім частота дефекацій зростає до 10—20 разів на добу, випорожнення втрачають каловий характер, набуваючи вигляду склистого слизу. Пізніше з'являється домішка крові, що в типових випадках надає випорожненням вигляду малинового желе. Можливий постійний або переймистий біль у животі різноманітної інтенсивності, що посилюється під час дефекації. У разі ураження прямої кишки характерні тенезми. Живіт м'який або помірно здутий, болючий під час пальпації за ходом товстої кишки.

Під час ендоскопічного дослідження товстої кишки виявляють виразки діаметром від 2 до 20 мм, частіше на вершинах складок. Виразки мають набряклі, підриті край. Дно може досягати підслизового шару, вкрите гноєм і некротичними масами. Виразка оточена зоною гіперемії. Слизова оболонка, вільна від уражень, малозмінена, майже нормальна, але зрідка можна спостерігати незначний набряк її.

Гострі прояви кишкового амебіазу зберігаються зазвичай не більше ніж 4—6 тиж. Потім без специфічного лікування стан пацієнта поліпшується, зникають симптоми коліту. Ремісія може продовжуватися від кількох тижнів до кількох місяців. Згодом виникає нове загострення (поява всіх або більшості симптомів амебіазу). Захворювання набуває хронічного характеру і без специфічного лікування триває до 10 років і більше.

Розрізняють рецидивний і безперервний перебіг *хронічного кишкового амебіазу*. При рецидивному перебігу стадії загострення чергуються зі стадіями ремісії, під час якої характер випорожнень нормалізується, а стан хворих стає задовільним. При безперервному перебігу періоди ремісій відсутні, захворювання перебігає зі зміною періодів ослаблення й посилення клінічних проявів.

При хронічному перебігу кишкового амебіазу поступово розвиваються астенічний синдром, дефіцит білків і вітамінів. Апетит знижений або відсутній. У період загострення частота дефекацій сягає 20—30 разів і більше за добу. Больовий синдром при цьому невиражений або зовсім відсутній. При тривалому перебігу кишкового амебіазу в гемограмі виявляють анемію, еозинофілію, моноцитоз, лімфоцитоз, збільшення ШОЕ. У задавнених випадках наростає виснаження, розвивається кахексія, яка і є причиною летального наслідку.

Ендоскопічна картина при хронічному кишковому амебіазі різноманітна. Поряд із виразками можна виявити кісти, поліпи, амебоми.

Деякі автори вважають ускладненнями кишкового амебіазу всі варіанти позакишкової локалізації амебного процесу. Позакишковий амебіаз найчастіше проявляється як *амебіаз печінки*. Він може виникнути під час гострих проявів кишкового амебіазу або через кілька місяців і навіть років. Проте в 30—40 % хворих не вдається виявити в анамнезі кишкові прояви амебіазу. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки (співвідношення — 96:4).

Амебіаз печінки характеризується гострим, підгострим і хронічним перебігом. Розрізняють дві клінічні форми: у вигляді амебного гепатиту й абсцесу печінки. При амебному гепатиті протягом кількох днів спостерігають рівномірне збільшення печінки, іноді значне, що супроводжується болем у правому підребер'ї, зазвичай без іррадіації. Під час пальпації печінка трохи ущільнена і помірно болюча. Жовтяниця розвивається рідко. Температура тіла частіше

субфебрильна з періодичним підвищенням до високих цифр, але може залишатися нормальною. У гемограмі визначається помірний лейкоцитоз.

Постійними симптомами абсцесу печінки є збільшення її і біль у ділянці розвитку патологічного процесу. Біль різної інтенсивності, іррадіює у праве плече, посилюється при глибокому вдиху, під час пальпації печінки, при зміні положення хворого в ліжку. Температура тіла підвищується до фебрильных цифр, температурні криві набувають ремітивного, гектичного або постійного характеру. Гарячка супроводжується ознобом, при зниженні температури тіла спостерігають посилене потовиділення. Симптоми інтоксикації виражені. Характерний вигляд хворих: схуднення, загострені риси обличчя, пригніченість. Тургор шкіри знижений, іноді шкірні покриви набувають землистого відтінку. У тяжких випадках з'являється набряк шкіри, стоп і гомілок. Наявні порушення з боку ССС — тони серця приглушені або глухі, АТ знижений. Пульс прискорений. Іноді розвивається жовтяниця. Живіт роздутий, слабко бере участь в акті дихання, у правому підребер'ї нерідко визначають м'язове напруження. Частою ознакою є пастозність підшкірної жирової клітковини грудної клітки справа. Рентгенологічне дослідження виявляє високе стояння діафрагми зі зменшенням рухливості правого купола; у разі піддіафрагмової локалізації абсцесу можна виявити випіт у правій плевральній пазусі.

За хронічного перебігу амебного абсцесу печінки гарячка стає нетиповою, наростають загальна слабість, виснаження; хворого турбує біль у правому підребер'ї. Печінка збільшена, болюча; у разі локалізації абсцесу на передній поверхні печінки його можна промацати у вигляді пухлиноподібного утворення. Абсцеси бувають одиничні або множинні, зазвичай локалізуються у правій частці печінки.

У гемограмі при амебному абсцесі печінки виявляють нейтрофільний лейкоцитоз зі зрушенням лейкоцитної формули вліво, збільшення ШОЕ. При тривалому перебігу розвивається гіпохромна анемія.

При гематогенному потраплянні амеб у легені або в разі прориву абсцесу печінки в плевральну порожнину розвивається *амебіаз легень*. Клінічно він перебігає як специфічна плевропневмонія або абсцес легені. При пневмонії з'являються біль у грудях і кашель, сухий або з незначною кількістю мокротиння, іноді з домішкою крові. Температура тіла нормальна або субфебрильна. Перкуторно виявляють притуплення, аускультативно — дрібнопухирчасті хрипи. Під час рентгенологічного дослідження визначають інфільтративні зміни в легенях без ознак утворення порожнини. У периферичній крові виявляють незначний нейтрофільний лейкоцитоз, збільшення ШОЕ. Пневмонії вирізняються млявим перебігом і без специфічного лікування можуть ускладнюватися абсцесами легень.

Амебні абсцеси легень, як правило, набувають хронічного характеру. Температура тіла субфебрильна з періодичним підвищенням до високих цифр. Хворі виділяють велику кількість мокротиння з кров'ю ("шоколадне мокротиння", "анчоусний соус"), в якому виявляють амеби. Розвиваються виразковий ларингіт і трахеїт. На рентгенограмі спостерігають порожнину в ураженій легені з горизонтальним рівнем рідини.

Амеби з кишок можуть гематогенно потрапляти у головний мозок, де можливе виникнення *амебних абсцесів мозку* із розвитком вогнищевих і загальномозкових симптомів. Неврологічна симптоматика залежить від локалізації абсцесів і ступеня ураження центрів головного мозку. Прижиттєва діагностика утруднена. Описані амебні абсцеси селезінки, нирок, жіночих статевих органів із відповідною симптоматикою.

*Амебіаз шкіри* здебільшого є вторинним процесом. На шкірі, переважно періанальної ділянки, промежини, сідниць, з'являються ерозії і/або виразки. Амебні виразки можуть утворюватися навколо гнійних нориць печінки або поблизу операційних швів. Виразки глибокі, малоболючі, із почорнілими краями, неприємним запахом. У зішкрібку з виразок виявляють вегетативні форми амеб.

## УСКЛАДНЕННЯ

При кишковому амебіазі можуть розвиватися численні ускладнення, серед яких найпоширенішими є перфорація стінки кишки з подальшим перитонітом, гангрена слизової оболонки, відшарування її, кровотеча, гострий специфічний апендицит, амебоми, стриктури кишок, випадання прямої кишки. Серед загальних ускладнень слід відзначити розвиток кахексії.

Абсцеси печінки ускладнюються перигепатитом, піддіафрагмовим абсцесом, а в разі їх прориву — гнійним перитонітом, плевритом, перикардитом, медіастинітом. Летальність при амебних абсцесах печінки без специфічного лікування сягає 25 % і більше. Абсцеси легень призводять іноді до гнійного плевриту, емпієми, піопневмотораксу, перикардиту, печінково-легеневої нориці тощо.

За відсутності специфічної терапії прогноз серйозний, при невчасній діагностиці позакишкового амебіазу — несприятливий. У разі ранньої діагностики й адекватної терапії амебіазу прогноз сприятливий.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика грунтується на клінічних і епідеміологічних даних. Для підтвердження амебіазу використовують ректороманоскопію і біопсію слизової оболонки, паразитоскопію і серологічні методи дослідження. Наявність виразок без змінення слизової оболонки між ними є підозрілою щодо розвитку амебіазу.

*Специфічна діагностика*. Вирішальне значення має виявлення тканинної (великої вегетативної) форми амеби у випорожненнях, матеріалі з дна виразки, мокротинні тощо. Виявлення просвітних форм і цист амеб у випорожненнях не дає підстав діагностувати амебіаз як хворобу, тому що вони наявні також і в носіїв. Досліджують свіжі порції випорожнень (не пізніше 10—15 хв після дефекації) методом мікроскопії нативних мазків або після їх фарбування розчином Люголя чи залізним гематоксиліном за Генденгайном; іноді потрібно проводити багаторазове паразитологічне дослідження випорожнень. При гострому амебіазі діагностична провокація пронос-ними засобами протипоказана, у стадії ремісії хро-

нічного кишкового амебіазу повторне паразитологічне дослідження калу проводять нерідко після вживання хворим сольового проносного засобу. Якщо дослідження свіжих випорожнень на місці виявлення випадку захворювання неможливе, їх транспортують до лабораторії в консерванті Барроу. Додатковим і допоміжним методом паразитологічної діагностики амебіазу може слугувати культивування амеб на штучних поживних середовищах із бактеріями (середовище Робінсона та ін.). У деяких випадках з метою діагностики амебіазу заражають деяких лабораторних тварин досліджуваним матеріалом.

Дуже точним, проте важким для хворого, методом верифікації складних діагностичних випадків амебного коліту є колоноскопія з біопсією виразок. Особливо ефективне дослідження біоптатів із виявленням еритрофагів при локалізації вогнищ ураження у висхідній ободовій кишці, коли мікроскопія випорожнень у більшості випадків буває неефективною.

Серологічні тести для виявлення протиамебних антитіл дають позитивні результати приблизно в 75 % випадків інвазивного амебіазу з локалізацією в товстій кишці. До найпоширеніших методів серологічної діагностики належать ІФА, РНГА, РНІФ. Сучасні методи діагностики амебного коліту ґрунтуються на виявленні антигенів E. histolytica у випорожненнях або сироватці крові за допомогою моноклональних антитіл; виявленні паразитарної ДНК за допомогою ПЛР.

У разі позакишкового амебіазу дослідження випорожнень часто дає негативний результат. Для встановлення діагнозу необхідне комплексне інструментальне дослідження з урахуванням специфічної локалізації вогнищ ураження, зумовленого E. histolytica. Усе вищесказане підтверджує значущість серологічних тестів для виявлення позакишкових форм амебіазу. Однак, як і будь-яке інше дослідження, серологічний метод має свої недоліки. Так, у високоендемічних регіонах позитивні серологічні тести можуть бути зумовлені перенесеною в минулому інфекцією. Більш специфічним є виявлення антигену або ДНК паразита.

Слід пам'ятати, що в деяких регіонах України поки що немає відповідних умов для проведення серологічних досліджень. У таких випадках при обґрунтованій підозрі на амебний абсцес печінки рекомендується розпочати лікування ex juvantibus.

## ЛІКУВАННЯ

ВООЗ рекомендує застосування багатьох препаратів для лікування амебіазу в дорослих, однак певна частка їх в Україні не зареєстрована (йодохінол, паромоміцин, дилоксанід тощо). Тому для специфічної терапії амебіазу в нашій країні використовують: метронідазол по 0,25—0,5 г 3 рази на добу протягом 10 днів, тинідазол у дозі 2 г на добу протягом 3 днів. Орнідазол можна застосовувати при кишковому амебіазі, але він краще діє при позакишковій локалізації процесу. Його призначають по 0,5—2,0 г на добу, кратність уживання і тривалість визначають індивідуально. Показаний також ніфурател у дозі 0,4 г 2—3 рази на добу впродовж 10 днів.

Виражену протипротозойну дію має хлорохін (делагіл). Його застосовують для лікування хворих з амебними абсцесами печінки, тому що він швидко всмоктується з товстої кишки і концентрується в печінці в незміненому вигляді. Терапію хінгаміном проводять протягом 3 тиж. Препарат призначають у перші 2 дні лікування по 1,0 г, у наступні 19 днів — по 0,5 г на добу. Препарат часто поєднують із доксицикліном.

Абсцеси печінки, легень, мозку й інших органів лікують хірургічним шляхом у поєднанні з протиамебними засобами. У терапії ускладнень кишкового амебіазу, так само як і амебного абсцесу печінки, провідне місце належить хірургічним методам на тлі комплексного протипаразитарного, патогенетичного і симптоматичного лікування хворих. При амебіазі шкіри використовують препарати у формі мазей, однак в Україні такі офіцинальні препарати також не зареєстровані, тому потрібно готувати мазі з метронідазолом ex tempore.

## ПРОФІЛАКТИКА

Заходи, спрямовані на джерело інфекції, включають насамперед раннє виявлення й лікування хворих і носіїв амеб, поліпшення водопостачання, підвищення безпеки продуктів харчування. Цисти E. histolytica надзвичайно стійкі до препаратів хлору, можуть виживати при різних рівнях pH й осмотичного тиску. Вони швидко гинуть при нагріванні, тому в ендемічних регіонах краще рекомендувати пити не хлоровану, а переварену воду. Якщо це з будь-яких причин неможливо, слід уживати для пиття лише воду в закритих пляшках. У зв'язку з можливою контамінацією цистами дизентерійної амеби продуктів харчування, зокрема фруктів і овочів, краще споживати тільки термічно оброблені продукти і фрукти із неушкодженою оболонкою. Для осіб, які перебувають в епідемічно неблагополучному регіоні, передбачають проведення індивідуальної хіміопрофілактики препаратами універсальної амебоцидної дії (метронідазол, тинідазол).

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Амебіаз — антропоноз, убіквітарна інфекція. Маніфестні хвороби переважають у тропічних і субтропічних регіонах.
- Значне поширення амебіазу зумовлюють низький рівень санітарних умов, невисокий соціально-економічний статус країни, скупченість населення, деякі особливості культурних традицій.
- Захворюванню властиві спорадичність й ендемічність. Набутий у результаті хвороби імунітет є нестійким і нестерильним, не захищає людину ні від рецидивів, ні від реінфекцій.
- Збудник уражує переважно товсту кишку, здатний спричинювати рецидиви і позакишкові ускладнення.
- Для кишкового амебіазу характерна наявність виразок із підритими набряклими краями, оточених зоною гіперемії. Між виразками слизова оболонка товстої кишки майже не змінена.

- Вирішальне значення для встановлення діагнозу має виявлення тканинної (великої вегетативної) форми амеби із проковтнутими еритроцитами у випорожненнях, мокротинні, вмісті абсцесів.
- Для лікування препаратами вибору в Україні є метронідазол, тинідазол, ніфурател, орнідазол.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Схарактеризуйте сучасний стан захворюваності на амебіаз в Україні та світі.
2. Назвіть форми існування дизентерійної амеби в організмі людини, їх особливості.
3. Яка стійкість збудника амебіазу до дії чинників навколишнього середовища?
4. Назвіть джерело інфекції, механізм й основні шляхи інфікування.
5. Перерахуйте клінічні форми амебіазу.
6. Які особливості має клінічний перебіг кишкового амебіазу?
7. Опишіть клінічні прояви діарейного синдрому при амебіазі.
8. Назвіть можливі ускладнення захворювання.
9. Укажіть методи специфічної діагностики амебіазу.
10. Які основні діагностичні критерії захворювання?
11. Перерахуйте принципи терапії хворих на амебіаз.
12. Як здійснюють профілактику амебіазу (специфічну і неспецифічну)?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Характерними змінами гемограми при хронічному кишковому амебіазі є:**

A. Анемія, еозинофілія, моноцитоз, лімфоцитоз, збільшення ШОЕ

B. Анемія, значний лейкоцитоз, нейтрофільоз

C. Помірний лейкоцитоз, нейтрофільоз, збільшення ШОЕ

D. Лейкопенія, еозинофілія, анемія

E. Змін немає

**2. Яка із нижче перерахованих особливостей характерна для кишкового амебіазу?**

A. Незмінена слизова оболонка товстої кишки між виразками

B. Гіперемована слизова оболонка між виразками

C. Переважно ерозивне ураження слизової оболонки

D. Гарячка — перша ознака хвороби

E. Хвороба починається з тяжкого токсикозу

**3. У лікуванні амебіазу не застосовують:**

A. Фуразолідон

B. Метронідазол

C. Орнідазол

D. Тинідазол

E. Хлорохін

**4. Джерелом інфекції при амебіазі є:**

A. Хворі на кишковий амебіаз

B. Собаки

C. Велика рогата худоба

D. Хворі на позакишковий амебіаз

E. Хворі з будь-якою формою амебіазу

**5. Який метод дослідження найінформативніший для клінічної діагностики кишкового амебіазу?**

A. УЗД

B. Загальний аналіз крові

C. Комп'ютерна томографія

D. Ректороманоскопія

E. Іригоскопія

**6. Якої форми гістолітичної амеби не існує?**

A. Великої вегетативної

B. Цисти

C. Передцистної

D. Просвітної

E. Середньої вегетативної

**7. Який початок захворювання при типовому перебігу амебіазу?**

A. Поступовий

B. Гострий

C. Підгострий

D. Гострий зі стрімким розвитком клінічної картини

E. Латентний

**8. Яке ускладнення не характерне для кишкового амебіазу?**

A. Періколіт

B. Перфорація кишки

C. Дегідратаційний шок

D. Амебома

E. Кишкова кровотеча

**9. Матеріалом для паразитоскопічного дослідження при амебіазі є:**

A. Кров

B. Сеча

C. Випорожнення

D. Піт

E. Шлунковий сік

**10. Назвіть характерні зміни слизової оболонки товстої кишки при гострому амебіазі:**

A. Слизова оболонка не змінена, виразки з набряклими, підритими краями, оточені зоною гіперемії, дно вкрите гноєм і некротичними масами

B. Виразки різного діаметра, кісти, поліпи, амебоми

C. Слизова оболонка набрякла, гіперемована, крововиливи, на поверхні виразок нашарування фібрину, спазм кишок

D. Збіднення судинного малюнка, поодинокі виразки, "бархатиста" слизова оболонка, контактна і спонтанна кровоточивість

E. Змін немає

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — B; **2** — A; **3** — A; **4** — A; **5** — D; **6** — E; **7** — A; **8** — C; **9** — B; **10** — A.

# ЛЯМБЛІОЗ

Лямбліоз (лат. *lambliosis*, англ. *giardiasis*; син.: жіардіаз) — антропонозна протозойна хвороба з переважним порушенням функції дванадцятипалої кишки, інших органів травлення, яка у більшості має безсимптомний перебіг.

## ВСТУП

Натепер лямблію вважають найпоширенішим кишковим патогенним найпростішим, що передається через воду. Вона зумовлює високу частку діареї мандрівників, до 7 % випадків гострої діареї у розвинених країнах і близько 30 % у країнах, що розвиваються.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник Giardia intestinalis (син.: G. lamblia, Lamblia intestinalis, L. duodenalis, G. duodenalis) належить до роду Giardia, родини Hexamitidae, класу найпростіших, утворює вегетативні форми (трофозоїти) і цисти. Вегетативна форма має вигляд груші із витягнутим заднім кінцем і двома симетрично розташованими ядрами. На передній частині тіла є присмоктувальний диск, за допомогою якого лямблія прикріплюється до клітин епітелію кишкових ворсинок. Завдяки 4 парам джгутиків вона здійснює поступальний або обертальний рух. Ротового отвору паразит не має, харчується всією поверхнею тіла осмотичним шляхом; так само виділяє продукти метаболізму. Розмноження відбувається поздовжнім поділом, трофозоїти подвоюються кожні 9—12 год. Вегетативна форма живе 30—40 діб, нестійка в навколишньому середовищі (гине через 5—10 хв), швидко руйнується під впливом кип'ятіння, дезінфекційних засобів, хлоридної кислоти. Циста — нерухома овальна форма лямблій, на яку вони перетворюються за несприятливих умов; має двошарову прозору оболонку, один або два набори по 2 ядра. Як і вегетативна форма, здатна до поділу. Легко проникає крізь кислотний бар'єр шлунка, де протягом 10—15 хв утворюються 2 трофозоїти, які здатні до самостійного розмноження. Виявлено низку генів, за допомогою яких лямблії можуть уникати імунних атак макроорганізму.

Цисти зберігаються у випорожненнях до 3 тиж., у каналізаційній воді — до 10 тиж., у ґрунті — 6 міс. і довше, але швидко гинуть при висиханні. Хлоровмісні дезінфекційні засоби на цисти лямблій майже не діють. Цисти забарвлюються розчином Люголя в коричневий або жовтий колір.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом збудника є хвора людина або здоровий носій. Вони виділяють із випорожненнями цисти лямблій (кілька мільярдів за добу), які мають провідне значення у поширенні лямбліозу. В інвазованих осіб 1 г випорожнень містить до 2,2 млн життєздатних цист, тоді як для зараження достатньо лише 10—25. Період від зараження до виділення цист становить 4—6 діб. Цей процес може тривати багато місяців, причому періоди виділення змінюються періодами згасання, а інтервал між виділенням цист зазвичай становить від 1 до 17 діб. Період інвазії при одноразовому зараженні у середньому триває 6 міс.

Механізм передачі — фекально-оральний. Інвазія можлива з водою, продуктами харчування, ужитими без термічної обробки, через забруднені руки, побутові речі. Механічним переносником цист також можуть бути мухи, таргани.

Інфікованість дітей, особливо в організованих колективах, може сягати 50—80 %, що у 2—4 рази вище, ніж дорослих. Захворюваність найчастіше має спорадичний характер; можливі групові спалахи, зумовлені потраплянням стічних вод у питну воду, забрудненням фруктів, овочів при використанні випорожнень як добрива. Характерна літньо-осіння сезонність.

## ПАТОГЕНЕЗ

Основною формою взаємодії лямблій з організмом людини є безсимптомне носійство. За недостатньої резистентності організму, масивної інвазії, інших несприятливих умов носійство може трансформуватись у захворювання.

Цисти потрапляють із їжею або водою в травний канал, долають кислотний бар'єр шлунка й осідають у тонкій кишці, де розчиняється їхня оболонка. Вегетативна форма паразитує у щітковій облямівці слизової оболонки дванадцятипалої кишки і проксимальному відділі тонкої кишки, де відбувається процес розмноження. Цисти утворюються в дистальному відділі тонкої кишки і порожнині поперечної ободової кишки. Більшість дослідників заперечує можливість паразитування лямблій у жовчних протоках і жовчному міхурі через бактерицидні властивості жовчі, проте у низьких концентраціях жовч стимулює їх розвиток і розмноження. Є свідчення того, що зменшення кількості жовчі, яка потрапляє в тонку

кишку, зміни її хімізму зумовлюють маніфестацію лямбліозу. Згодом розвиваються дуоденіт, ентерит або гастродуоденіт.

Виділяють такі фактори патогенної дії паразита на організм людини:

- механічне і токсичне подразнення стінки кишки, вплив на її нервові закінчення, що призводить до виникнення вегетативно-вісцерального рефлексу з боку травного каналу;
- порушення синтезу деяких ферментів, унаслідок чого розвиваються функціональний дисбаланс і лактозна недостатність;
- сенсибілізація організму людини продуктами обміну і токсичними сполуками, які утворюються при загибелі лямблій;
- індукція механізмів розвитку алергії, зокрема до продуктів харчування;
- порушення процесів пристінкового травлення, розвиток синдрому мальабсорбції, дефіцит мікронутрієнтів, полівітамінна недостатність, особливо жиророзчинних вітамінів (порушується обмін фолієвої кислоти, рибофлавіну, тіаміну, ціанокобаламіну, знижується концентрація в сироватці крові аскорбінової кислоти, вітаміну А й каротину);
- порушення функції печінки як органа детоксикації при тривалій інвазії лямбліями, зміни хімічних параметрів хімусу (розвиток дисбіозу).

Хоча самі лямблії не уражують слизову оболонку кишки, їхня здатність присмоктуватися до неї призводить до бактеріальної автоінвазії, що спричинює запалення (холангіт, холецистит, дуоденіт, ентерит). Закономірний розвиток дисбіозу. Персистенція паразитів в організмі людини зумовлює виникнення хронічної ендогенної інтоксикації. Зниження інтенсивності перетравлювання і поглинання розчинених речовин може спричинювати метеоризм, осмотичну діарею. У процесі хвороби розвивається імунний дисбаланс — дефіцит IgA, IgM, гіпогаммаглобулінемія, гіперпродукція IgE.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 жіардіаз (лямбліоз) виділяють під кодом А07.1 у класі "Інші кишкові протозойні хвороби".

*І. За наявністю клінічних проявів* розрізняють дві основні форми інвазії лямбліями:

1. Латентний перебіг, або лямбліоносійство.
2. Маніфестний лямбліоз. Лише у 10 % заражених виникають різні, частіше слабковиражені, клінічні прояви.

*ІІ. За характером перебігу* виділяють:

1. Гострий (частіше у немовлят і дітей раннього віку), який триває 5—7 діб.
2. Затяжний.

В окремих хворих лямбліоз може тривати місяцями і навіть переходити в хронічний рецидивний.

Інкубаційний період становить від кількох годин до 1—4 тиж.

У клінічній симптоматиці маніфестного лямбліозу виділяють 4 основних синдроми: диспепсичний, больовий, астеноневротичний, алергійний.

У разі масивної інвазії переважають симптоми порушення функції верхнього відділу травного каналу (диспепсичний синдром). Хворі скаржаться на нудоту, зниження апетиту або перебірливість у їжі, печію, незначний тупий або, рідше, переймистий біль у животі — у надчеревній, пілородуоденальній, пупковій ділянках, у правому і лівому підребер'ях; можливі блювання, відрижка. Біль частіше не пов'язаний зі споживанням їжі. Періодично спостерігають метеоризм, здуття і гурчання в животі, напіврідкі випорожнення (смердючі, пінисті, жироподібні).

Тривала інвазія може спричинити розвиток хронічного дуоденіту, ентериту або гастроентериту. У таких випадках періодично посилюється *больовий синдром*, пов'язаний зі споживанням їжі (пізній і нічний біль), більше виражені диспепсичні прояви, дисфункція кишок (закреп, пронос). Діти часто скаржаться на загальну слабість, головний біль, поганий сон. Під час огляду привертають увагу блідість шкіри, зниження маси тіла, ознаки вегетосудинної дистонії. Часто визначають пігментацію навколопупкової ділянки і білої лінії живота. Під час пальпації виявляють болючість у надчеревній ділянці. Стадія загострення може переходити у тривалу ремісію.

Дискінезія жовчних проток і жовчного міхура спочатку перебігає за гіпертонічним типом. У віддалені терміни збільшується частота гіпотонічної дискінезії, вторинного бактерійного холецистохолангіту. Зміни в шлунку виникають рідко і мають вторинний характер. Крім порушення моторної функції спостерігають помірне підвищення або зниження секреції. Може пригнічуватися зовнішньосекреторна функція підшлункової залози.

Характерний розвиток *астеноневротичного синдрому* ("лямблія — паразит туги і печалі", за влучним виразом Д.Ф. Лямбля) у вигляді дратівливості, підвищеної нервової збудливості, плаксивості, втомлюваності, порушення сну, головного болю, запаморочення, серцебиття, болю в ділянці серця, задишки. У частини хворих виявляють субфебрилітет.

*Алергійний синдром*, зокрема на харчові антигени (цитрусові, молоко, рибу, яйця — часто в дітей), проявляється дерматитом, кропив'янкою, бронхіальною астмою, астматичним бронхітом.

При поєднанні з іншими захворюваннями лямбліоз зумовлює їх затяжний і тяжчий перебіг (синдром взаємного обтяження).

## УСКЛАДНЕННЯ

До найчастіших ускладнень лямбліозу належать дискінезія жовчних проток і жовчного міхура, вторинний бактерійний холецистохолангіт, гастрит, панкреатит. Можливе виникнення міокардиту з ослабленням тонів серця, тахікардією, неприємним відчуттям у ділянці серця, лабільністю пульсу й АТ. Трапляється ураження ендокринних залоз з ознаками гіпотирозу і зниженням рівня стероїдних гормонів у крові. У зв'язку із токсичними реакціями можливий розвиток анемії і навіть панцитопенії.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічна діагностика.* Потрібно враховувати епідеміологічні критерії — уживання води і продуктів харчування без термічної обробки, недо-

тримання санітарно-гігієнічних норм, переважне ураження дітей у дитячих закладах. Із клінічних симптомів значення надають комбінації диспептичного, больового, астеноневротичного й алергійного синдромів.

У периферичній крові іноді виявляють незначну еозинофілію. Під час ФГДС спостерігають виражені запальні й атрофічні зміни у зацибулинній ділянці дванадцятипалої кишки, дуоденогастральний рефлюкс. Запропоновано орієнтовну пробу — при змішуванні на предметному склі досліджуваного матеріалу з розчином вітаміну $B_{12}$ за наявності лямблій відбувається знебарвлення препарату (чутливість методу — 88 %).

*Специфічна діагностика:* виявлення цист у свіжих випорожненнях, вегетативних форм лямблій у дуоденальному вмісті. У разі проносу у випорожненнях можуть з'являтися трофозоїти. Дослідження бажано здійснювати не менше ніж 3 рази з інтервалом 1—2 дні. Цисти лямблій при тяжкій інвазії можна виявити й у зішкрібках із поверхні язика. Частота виявлення збільшується в разі проведення повторних досліджень, а також попередньої підготовки (уживання жовчогінних препаратів упродовж 5—7 днів до обстеження), використання методів формалін-ефірного збагачення, РІФ і люмінесцентної мікроскопії за допомогою акридинового оранжевого. У випорожненнях також можна визначити сумарні антигени лямблій методом зустрічного імуноелектрофорезу.

Серологічна діагностика ретроспективна і недостатньо чутлива. Використовують ІФА і РНІФ для виявлення IgM, IgG до антигенів трофозоїтів і цист, діагностичний титр 1 : 32. Специфічні IgM швидко зникають із крові, IgG можуть зберігатися ще 12—15 міс. після звільнення організму від збудників.

## ЛІКУВАННЯ

Протилямблійні препарати застосовують у разі підтвердження маніфестного лямбліозу. Найчастіше використовують фуразолідон, ніфурател, метронідазол, орнідазол, тинідазол, альбендазол, німоразол. Фуразолідон призначають по 0,1 г 4 рази на добу після їди протягом 7 днів, ніфурател — по 0,2—0,4 г 3 рази на добу впродовж 7 днів. Метронідазол рекомендують уживати по 0,25 г 3 рази на добу протягом 5 днів, орнідазол — по 1,5 г дорослим на ніч протягом 2—3 днів. Тинідазол при лямбліозі застосовують однократно в дозі 2,0 г, альбендазол — по 0,4 г на добу впродовж 3—5 днів. Німоразол використовують по 0,5 г 2 рази на добу протягом 5—7 днів. Усі препарати призначають лише всередину. Контрольні дослідження на наявність вегетативних форм лямблій у дуоденальному вмісті та їхніх цист у випорожненнях проводять через 2 тиж. після специфічного лікування. Якщо лямблії не зникають після проведеного лікування, проводять ще 2—3 курси терапії, кожний раз іншим препаратом, з інтервалом між курсами 2—5 днів.

У комплексну терапію також включають жовчогінні засоби, замісники жовчі, пробіотики. Хворим із вираженими проявами гастродуоденіту й ентериту показані дієтичне харчування, обволікальні засоби, іноді блокатори $H_2$-рецепторів гістаміну чи інгібітори протонної помпи. Лікування дискінезії кишок, жовчних проток і жовчного міхура здійснюють з урахуванням її типу; використовують спазмолітичні, седативні й жовчогінні препарати, лікарські рослини, фізіотерапевтичні процедури, мінеральну воду, лікувальну фізкультуру. При гіперацидозі в комплексне лікування включають антацидні засоби, лужні мінеральні води, картопляний сік, при гіпоацидозі — абомін, ацидин-пепсин, плантаглюцид. У випадку порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози показані ферментні препарати, що містять панкреатин.

## ПРОФІЛАКТИКА

У сім'ях і дитячих колективах слід дотримуватися санітарно-гігієнічного режиму, який би виключав можливість фекального забруднення продуктів харчування, води, предметів побуту. Воду необхідно вживати перевареною, овочі та фрукти ретельно мити, при значному забрудненні — ошпарювати окропом. Необхідно щоденно проводити вологе прибирання приміщень; щітки, віники, відра ошпарювати окропом, ганчірки кип'ятити. Дезінфекції піддають меблі, іграшки, дитячі горщики; білизну й рушники прасують. Важливе значення має миття рук після туалету і перед їдою.

Санацію здорових дітей не проводять; особи, заражені лямбліями, можуть відвідувати дошкільні заклади і школу. Працівників громадського харчування у випадку лямбліоносійства не усувають від роботи.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Лямбліоз — антропонозна протозойна хвороба з переважним порушенням функції дванадцятипалої кишки, інших органів травлення, яка у більшості людей має безсимптомний перебіг.
- Натепер лямблію вважають найпоширенішим кишковим патогеном, що передається через воду. Вона зумовлює високу частку діареї мандрівників, до 7 % випадків гострої діареї у розвинених країнах і близько 30 % у країнах, що розвиваються.
- Збудник утворює вегетативні форми (трофозоїти) і цисти. Лямблія прикріплюється до клітин епітелію кишкових ворсинок, харчується всією поверхнею тіла осмотичним шляхом; так само виділяє продукти метаболізму. Вегетативна форма нестійка в навколишньому середовищі, за несприятливих умов перетворюється на цисту, стійку до дії багатьох дезінфекційних засобів.
- Джерелом збудника є хвора людина або здоровий носій. Вони виділяють із випорожненнями цисти лямблій, які мають провідне значення у поширенні лямбліозу. Механізм зараження — фекально-оральний. Інвазія можлива з водою, продуктами харчування, ужитими без термічної обробки, через забруднені руки, побутові речі. Механічним переносником цист також можуть бути мухи, таргани.

- Основною формою взаємодії лямблій з організмом людини є безсимптомне носійство. За недостатньої резистентності організму, масивної інвазії, інших несприятливих умов носійство може трансформуватись у захворювання.
- Вегетативна форма паразитує у щітковій облямівці слизової оболонки дванадцятипалої кишки і проксимальному відділі тонкої кишки, де проходить процес розмноження. Заперечується можливість паразитування лямблій у жовчних протоках і жовчному міхурі через бактерицидні властивості жовчі, проте низька концентрація жовчі стимулює їх розвиток і розмноження. Зменшення кількості жовчі, яка потрапляє в тонку кишку, зміни її хімізму зумовлюють маніфестацію лямбліозу.
- У клінічній симптоматиці маніфестного лямбліозу виділяють 4 основних синдроми: диспепсичний, больовий, астеноневротичний, алергійний.
- Специфічна діагностика: виявлення цист у свіжих випорожненнях і вегетативних форм лямблій у дуоденальному вмісті.
- Для лікування лямбліозу використовують фуразолідон, ніфурател, метронідазол, орнідазол, тинідазол, альбендазол. У комплексну терапію також включають жовчогінні засоби, замісники жовчі, пробіотики.
- У сім'ях і дитячих колективах слід дотримуватися санітарно-гігієнічного режиму, який би виключав можливість фекального забруднення продуктів харчування, води, предметів побуту.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення лямбліозу.
2. Яка актуальність лямбліозу на сучасному етапі?
3. Назвіть основні характеристики лямблій.
4. Опишіть епідеміологію лямбліозу.
5. Укажіть основні ланки патогенезу захворювання.
6. Назвіть основні клінічні прояви лямбліозу.
7. Які ускладнення можливі при лямбліозі?
8. Укажіть метод специфічної діагностики захворювання.
9. Які препарати застосовують для лікування лямбліозу натепер?
10. Опишіть заходи профілактики лямбліозу.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудником лямбліозу є:**
   A. Leptospira canicola
   B. Esherichia coli
   C. Giardia intestinalis
   D. Shigella boidii
   E. Candida albicans
2. **До якої групи патогенів належить збудник лямбліозу?**
   A. Гельмінти
   B. Найпростіші
   C. Рикетсії
   D. Мікоплазми
   E. Хламідії
3. **Який механізм передачі лямбліозу?**
   A. Фекально-оральний
   B. Повітряно-краплинний
   C. Трансмісивний
   D. Контактний
   E. Вертикальний
4. **Яке твердження є неправильним щодо лямблій?**
   A. Утворюють цисти
   B. Харчуються всією поверхнею тіла
   C. Вегетативні форми нестійкі в навколишньому середовищі
   D. Паразитують у жовчному міхурі
   E. Передаються через воду
5. **До основних клінічних проявів лямбліозу належать усі перераховані нижче, окрім:**
   A. Здуття живота
   B. Нудоти
   C. Нестійких випорожнень
   D. Симптомів подразнення очеревини
   E. Кропив'янки
6. **У специфічній діагностиці лямбліозу основним методом є:**
   A. Мікроскопія
   B. Серологічне дослідження
   C. Зараження тварин
   D. Бактеріологічний посів
   E. ФГДС
7. **Які препарати не застосовують для лікування лямбліозу?**
   A. Бендазоли
   B. Нітрофурани
   C. Жовчогінні препарати
   D. Пробіотики
   E. ГКС
8. **Для лікування лямбліозу не призначають:**
   A. Метронідазол
   B. Тинідазол
   C. Альбендазол
   D. Азитроміцин
   E. Фуразолідон

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – C; **2** – B; **3** – A; **4** – D; **5** – D; **6** – A; **7** – E; **8** – D.

# ГЕЛЬМІНТОЗИ

## Загальні відомості

Наразі відомо, що 388 види гельмінтів здатні паразитувати в людини. 209 видів належать до типу *плоских червів*, 148 видів — до типу *круглих червів*, 24 види — до типу *волосатиків* і 7 видів — до типу *скребнів*.

Актуальність гельмінтозів (лат. helminthosis, англ. *helminthiasis*) на сучасному етапі зумовлена тим, що:

- 3-є місце в світі серед інфекційних хвороб посідають кишкові гельмінтози;
- 25 % населення земної кулі уражено гельмінтами;
- за оцінками ВООЗ, у близько 100 млн дітей виявлено затримку росту та інші суттєві порушення через ураження гельмінтами;
- кожен житель тропіків уражений в середньому 3—4 видами гельмінтів, Субсахарної Африки — 2—3 видами, Азії, Південної і Центральної Америки — 1 видом;
- в Європі інвазований кожен третій житель;
- на території України поширені близько 30 видів гельмінтів.

Поширеність окремих видів гельмінтів така:

- ентеробіоз у розвинених країнах із помірним кліматом уражує від 10 до 90 % населення;
- 1,47 млрд осіб у світі хворіють на аскаридоз;
- на трихоцефальоз страждають близько 1,3 млрд осіб, у зоні тропіків і субтропіків інвазію виявляють у 40—50 % дитячого населення, у зоні помірного клімату — до 36 %. У деяких тропічних країнах рівень ураженості місцевого населення сягає 90 %;
- близько 1,3 млрд населення земної кулі (жителі 81 країни) потенційно можуть бути заражені лімфатичними філяріозами, близько 40 млн осіб через ці хвороби є інвалідами; 856 млн осіб у 52 країнах по всьому світу залишаються під загрозою лімфатичного філяріазу і потребують профілактичної хіміотерапії, щоб зупинити поширення цієї паразитарної інфекції.
- на анкілостомідоз і некатороз страждають 1,05 млрд жителів планети. В Індії економічні втрати через ці хвороби становлять 842 млн дол. США на рік;
- шистосомози потенційно загрожують 700 млн людей у світі, а 270 млн є зараженими;
- стронгілоїдозом уражені близько 100 млн осіб.

В Україні офіційно щорічно реєструють 400—600 тис. випадків гельмінтозів, серед дітей — 200—300 тис. Найчастіше їх збудником є круглі черви. Епідеміологічна ситуація щодо гельмінтозів серед населення України досить неблагополучна: останніми роками в країні явно погіршилася екологія, збільшилася забрудненість ґрунтів, ослаб контроль умов утримання домашніх тварин, приватного підприємництва у сфері заготівлі м'ясопродуктів, рибних виробів — усе це призводить до зниження ефективності профілактики гельмінтозів.

### КЛАСИФІКАЦІЯ

*I. З урахуванням біологічних особливостей* гельмінти поділяють на 4 типи:

1. Круглі черви (нематоди, Nematoda або Nemathelminthes) — гострики, аскариди, волосоголовець людський, трихінела, анкілостома, кишкова вугриця (угриця) та ін.

2. Плоскі черви (Plathelminthes), серед яких виділяють клас стрічкових, або стьожкових, червів (цестод) — бичачий, свинячий, карликовий ціп'яки, різноманітні стьожківці, ехінокок, альвеокок та ін.; клас сисунів, або смоктальників (трематод) — котячий сисун (або сибірський двовустець, або дворот), печінковий сисун (двовустець, або дворот), гігантський сисун та ін.

3. Волосатики (Nematomorpha, народна назва — "живий волос"), до яких належать паразити комах, що можуть іноді потрапляти в організм людини при випадковому заковтуванні комах.

4. Скребні, або акантоцефали (Acanthocephala), до яких належать паразити комах і рачків, що їх випадково може проковтнути людина, унаслідок чого розвивається захворювання.

*II. За особливостями життєвого циклу* гельмінтів можна розділити на 3 групи:

1. Геогельмінти характеризуються відсутністю проміжного хазяїна; для розвитку яєць і личинок необхідне перебування їх у ґрунті протягом певного часу (аскарида, волосоголовець та ін.).

2. Біогельмінти розвиваються за участю не лише основного, а й проміжного хазяїна, іноді кількох (свинячий, бичачий ціп'як та ін.).

3. Контагіозні антропонозні гельмінти мають єдиного хазяїна — людину, і тому яйця, що виділяються від хворого в навколишнє середовище, до моменту виділення є повністю дозрілими (карликовий ціп'як) або дозрівають до ступеня високої інвазійності протягом кількох годин на будь-яких об'єктах (гострик). Велике значення у формуванні тривалого перебігу цих гельмінтозів належить автоінвазії.

Гельмінтози поширюються за допомогою таких механізмів передачі:

- оральний (часто фекально-оральний) — яйця гельмінтів або проміжні стадії біогельмінтів потрапляють у травний канал, де відбувається їх активізація;
- перкутанний (найчастіше личинки паразита самостійно просвердлюють неушкоджену шкіру і проникають усередину організму);
- трансмісивний (личинки потрапляють у кровотік унаслідок укусу живого переносника).

Деякі з гельмінтів використовують два механізми. Наприклад, кишкова вугриця, збудник стронгілоїдозу, може передаватися як орально, так і перкутанно.

*III. З урахуванням специфічної локалізації в організмі людини* гельмінтів поділяють на:

1. Кишкові (аскарида, гострики, волосоголовець та ін.) — це найчастіша локалізація гельмінтів у людини.

2. Позакишкові (котячий сисун, ехінокок та ін.).

## КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ

У клінічному перебігу гельмінтозів виділяють такі періоди:

1. Гостра фаза тривалістю від 1 тиж. до 3 міс. з можливими проявами у вигляді:
   - підвищення температури тіла;
   - шкірного висипу;
   - лімфаденопатії;
   - еозинофілії та гіпереозинофілії;
   - різноманітної патології внутрішніх органів.

Такі виражені реакції спостерігають при масивних інвазіях, тяжких супутніх захворюваннях, загальному ослабленні організму. У разі незначного рівня зараження гостра фаза може перебігати малосимптомно або взагалі приховано.

2. Хронічна фаза (патогенний вплив на організм людини визначається видом, локалізацією і способом харчування гельмінта, інтенсивністю інвазії), яка проявляється:
   - порушенням харчування хворого;
   - анемізацією;
   - механічним ушкодженням тканин у ділянці паразитування гельмінта;
   - алергійними і токсичними реакціями;
   - зниженням загальної та місцевої реактивності;
   - канцерогенною дією.

Доведено, що гельмінтози зумовлюють подовження термінів деяких інфекційних хвороб та їх хронізацію. Є дані, що гельмінтози створюють умови для розвитку термінального ілеїту, неспецифічного виразкового коліту, первинного біліарного раку, деяких захворювань сполучної тканини.

## ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ

До сучасних методів діагностики глистяних інвазій належать:

- мікроскопічний — дослідження нативного мазка випорожнень, товстого мазка випорожнень із целофаном за Като, метод Телемана, дослідження зішкрібка з періанальних складок, метод липкої стрічки (Грехема), метод Гіммельфарба при ентеробіозі, мікроскопія калу після попереднього "збагачення" флотацією чи осадженням (Фюллеборна, Калантарян, Рітчі та ін.), метод збагачення з детергентами, за допомогою центрифугування, мікроскопія мазків випорожнень після консервації за допомогою детергентів, виявлення живих личинок гельмінтів (закручування за Шульманом, методи Бермана, Брумпта, Харада—Морі та ін.), пряма мікроскопія проглотид стрічкових гельмінтів, дуоденального вмісту, мокротиння, сечі, крові та інших біологічних рідин при позакишкових гельмінтозах;
- патоморфологічні — дослідження зрізів м'язів при трихінельозі;
- цитологічний — дослідження вмісту паразитарних кіст при ехінококозі й альвеококозі;
- серологічні методи (РНГА, РЗК, РІФ та ін.);
- топічна діагностика (УЗД, МРТ, КТ та ін.).

## ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ГЕЛЬМІНТОЗІВ

1. Призначення антигельмінтних препаратів з урахуванням особливостей паразита.

2. При масивній інвазії, особливо у дітей, з метою уникнути токсичних реакцій унаслідок загибелі великої кількості гельмінтів — уживання половинної дози препарату на початку лікування.

3. Комплексний підхід — терапія має бути спрямованою не лише на знищення гельмінта, а й на усунення наслідків його життєдіяльності (алергійних проявів, анемії, запалення жовчних шляхів та ін.).

4. Суворий контроль ефекту лікування за допомогою паразитологічних методів.

Препарати для сучасного лікування гельмінтозів поділяють на:

- засоби, що порушують функцію нервово-м'язової системи у круглих червів (піперазину адипінат, левамізол, пірантел);
- засоби, які паралізують нервово-м'язову систему у плоских червів і сисунів (празиквантел);
- засоби, що порушують утилізацію глюкози у гельмінтів (мебендазол, альбендазол);

У МКХ-10 усі гельмінтози включено до розділу I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоку "Гельмінтози".

# Нематодози

Ці гельмінтози спричинюють гельмінти, які належать до типу *круглих червів* і мають такі спільні ознаки:

- круглий переріз тіла;
- наявність щільної білкової кутикули, під якою розміщений м'язовий шар із поздовжніх волокон, завдяки яким і переміщенню рідини в порожнині самих червів вони активно рухаються;
- роздільностатевість;
- розвинені нервова і травна системи.

Нематодози уражують найбільшу кількість людей у світі. Нині ВООЗ проводить програму повного знищення на планеті Земля одного із нематодозів — дракункульозу (хвороби риштри). У цьому розділі викладено відомості про ті нематодози, які поширені в Україні або становлять серйозну міжнародну проблему.

## *Ентеробіоз*

Ентеробіоз (лат. *enterobiosis*, англ. *enterobiasis*, син. *oxyuriasis* — оксиуроз, або оксиуріаз) — контагіозний антропонозний гельмінтоз із фекально-оральним механізмом передачі, спричинюваний гостриками з переважною локалізацією їх у клубовій і сліпій кишці, який проявляється свербежем у періанальній ділянці, кишковими розладами.

## ВСТУП

Ентеробіоз трапляється в усіх кліматично-географічних зонах, але найбільш поширений у країнах із помірним кліматом, де уражує іноді до 90 % населення певних країн. Поширеність захворювання залежить від санітарного стану житла, дитячих та лікувальних закладів і формування особистої гігієни.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник ентеробіозу Enterobius vermicularis (гострик) належить до роду Oxyuris, родини Oxyuridae, типу Nematoda. Це один із трьох гельмінтів, поширених в Україні, який здатний паразитувати в людини і може бути помічений самим зараженим. Має веретеноподібну форму і молочно-білий колір. Довжина самця становить 3—5 мм, самиці — 9—12 мм; хвостовий кінець самця гачкоподібно загнутий на черевну поверхню, у самиці загострений, звідки й назва "гострик". За допомогою присмоктувального апарату дорослі гельмінти прикріплюються до кишкової стінки дистального відділу тонкої кишки і проксимальних відділів товстої кишки. Як правило, паразитують лише самиці, самці після копуляції виділяються з випорожненнями. Харчуються гельмінти вмістом кишок і є факультативними гематофагами. Чисельність особин, які паразитують у кишках, широко варіює від декількох десятків до сотень і тисяч. Виражені інвазії пов'язані з частими повторними самозараженнями.

Статева система самиці складається з парного яєчника, матки, яка в безкисневому кишковому середовищі перебуває у спазмованому стані, тому у просвіті кишок самиці яєць не виділяють. Тільки-но матка переповнилася яйцями, самиці втрачають здатність прикріплюватися до слизової оболонки, спускаються в пряму кишку, активно виходять через відхідник, відкладають яйця у періанальних складках і гинуть. Процес яйцекладки триває від 15 хв до 1,5 год. Одна самиця здатна відкласти до 17 тис. ще неінвазійних яєць, які протягом кількох годин стають інвазійними. Яйця гостриків мають двоконтурну оболонку, асиметричні — один бік опуклий, інший сплощений. Вони нестійкі до звичайних дезінфекційних засобів, УФО, високої температури. Яйця, які пасивно виділилися із випорожненнями, не дозрівають.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерело інвазії — хвора людина. Інвазовані особи є безпосередньо небезпечними для оточення.

Механізм зараження — фекально-оральний, провідний шлях передачі — контактно-побутовий. Основним фактором передачі є руки, забруднені яйцями гельмінтів, а також контаміновані предмети побуту (дверні ручки, поверхня меблів, кухонного приладдя, вікон і підвіконь, посуд, іграшки, дитячі горщики тощо), рідше — контаміновані продукти харчування. Можливе зараження дітей у плавальних басейнах. Не виключається можливість інфікування при вдиханні яєць із пилом. Яйця, відкладені самицями гостриків, дозрівають через 4—6 год. Вони потрапляють на натільну й постільну білизну, скупчуються під нігтями внаслідок розчухування і в разі недотримання правил особистої гігієни забруднюють навколишні предмети. Яйця гостриків відносно стійкі у навколишньому середовищі і зберігають інвазійність до 2—4 тиж. Зараження людини ентеробіозом відбувається в разі проковтування зрілих яєць, які містять рухливі личинки.

Сприйнятливість дуже висока. Загальна тривалість життя гостриків від моменту зараження до виходу зрілих самиць для яйцекладки становить 1—2 міс., однак унаслідок частої повторної інвазії ентеробіоз може тривати багато років. Характер імунітету не з'ясований, однак у дорослих захворювання нерідко перебігає легше, ніж у дітей.

## ПАТОГЕНЕЗ

Проковтнуті зрілі яйця досягають тонкої кишки, де личинки звільняються від оболонок. Після міграції в сліпу кишку вони через 2—3 тиж. дозрівають і починають новий цикл відкладання яєць. Виповзання гостриків відбувається частіше вночі, при засинанні й під час сну, коли зовнішній і внутрішній м'язи — замикачі відхідника трохи ослаблені. При значній вологості й неохайності періанальної ділянки яйцекладка затримується, і гострики продовжують переміщатися, заповзаючи іноді не лише у піхву, а й навіть через матку, маткові труби в порожнину малого таза, черевну порожнину, де вони потрапляють на очеревину. У цих ділянках їх знаходять інкапсульованими (у вигляді гранульом). Іноді гострики пенетрують кишкову стінку ззовні аж до м'язової оболонки, утворюючи там гранульоми з епітеліальних і гігантських клітин та еозинофілів. Життя самиці, що відклала яйця, завершується, вона засихає, перетворюючись на безформну грудочку.

В основі патогенного впливу гостриків на організм людини лежить механічна дія гельмінтів на слизову оболонку кишок, зумовлена подразненням механорецепторів і хеморецепторів під час їх фіксації та руху. Подразнення клубово-сліпокишкової ділянки може спричинити розвиток ентероколіту, проникнення в червоподібний відросток — виникнення апендициту.

Механічна дія гельмінтів на нервові закінчення періанальної ділянки призводить до вираженого свербежу і розчухування. Унаслідок тривалого подразнення та розчухів виникають дерматити і навіть тяжкі мокрі й сухі екземи, які поширюються іноді далеко за межі промежини. У хворих, інвазованих гостриками, описано анальні й ректальні нориці, парапроктит. Сильне подразнення періанальної ділянки може зумовити певні маніпуляції на статевих органах, раннє пробудження статевого інстинкту, виникнення енурезу, дизурійних проявів. Продукти обміну речовин гельмінтів призводять до сенсибілізації організму з розвитком алергії. Ектопічна міграція гостриків є причиною вагініту, ендометриту, сальпінгіту. Гострики негативно впливають на нервову систему, особливо дітей, їхню поведінку, інтелект, зумовлюючи підвищену дратівливість, неуважність, погіршення процесів запам'ятовування. Наявність гостриків призводить до порушення нормального складу мікрофлори кишок, інвазовані діти в 2,5—3 рази частіше хворіють на гострі кишкові інфекції. Енте-

робіоз сприяє передачі інших контактних паразитозів: гіменолепідозу і лямбліозу, спричинює несприятливий перебіг вагітності (токсикози, дерматози). Через високу контагіозність інвазії існує можливість зараження новонароджених у післяпологовий період, період грудного вигодовування.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 ентеробіоз має код B80.

Прояви ентеробіозу різноманітні і залежать від інтенсивності зараження, частоти реінвазії та індивідуальної реакції інвазованого. При первинній інвазії інкубаційний період становить 2 доби, гостра фаза триває 5—7 діб. Виповзання самиць гостриків відбувається через 35—75 днів. За маніфестного перебігу основними ознаками гострої фази ентеробіозу є біль у животі, ранковий кишковий дискомфорт, нудота, прискорене виділення оформлених випорожнень (до 4 разів на добу); останній симптом спостерігають упродовж усього періоду інвазії.

Характер клінічних проявів хронічної фази неоднозначний. У частини інвазованих відсутні скарги і клінічні симптоми. Вираженість симптоматики залежить насамперед від інтенсивності інвазії та частоти супер- і реінвазії. При слабкій інвазії основною скаргою є періанальний свербіж, що виникає частіше ввечері перед сном, при засинанні, іноді біль у животі. Через 2—3 дні прояви захворювання зникають і, як правило, повторюються кожні 3—4 тиж. Ця періодичність пов'язана із завершенням розвитку нового покоління гельмінтів у результаті реінвазії.

При більш інтенсивній і тривалій інвазії свербіж періанальної ділянки турбує хворого не лише у вечірні й нічні години, а й удень. Посилюється біль у животі, частіше у клубово-сліпокишковій ділянці, що може нагадувати біль при апендициті, виникають тенезми, метеоризм, рідкі прискорені випорожнення. Нестерпний свербіж порушує сон. Як правило, спостерігають неврологічні симптоми, такі як головний біль, запаморочення, погіршання пам'яті. Частіше страждають діти; вони стають примхливими, плаксивими, дратівливими, швидко втомлюються, погано засвоюють корисні навички. Нестійкість уваги, нездатність зосередитися знижує успішність, у дорослих — працездатність.

## УСКЛАДНЕННЯ

Розчухування хворими періанальної ділянки призводить до саден, вторинної бактерійної інфекції шкіри, виникнення дерматитів, що обтяжує перебіг хвороби. До тяжких ускладнень ентеробіозу належать апендицит, проктит і парапроктит, екзема періанальної ділянки, болісні вульвіти і вульвовагініти у дівчаток. Ентеробіоз негативно впливає на поведінку і нервово-психічний розвиток дітей дошкільного віку. Описано випадки непритомності й епілептиформних нападів у дітей.

## ДІАГНОСТИКА

Цілком достатнім для встановлення діагнозу вважають виявлення гостриків у випорожненнях або на шкірі. У гострій стадії у загальному аналізі крові виявляють незначну еозинофілію, але не завжди.

*Специфічну паразитологічну діагностику* проводять у сумнівних випадках захворювання. Дорослих рухливих самиць гостриків лаборант іноді може побачити на поверхні свіжовиділених випорожнень хворого. Загальноприйняті копрологічні методи лабораторної діагностики гельмінтозів для виявлення ентеробіозу малоінформативні, оскільки через біологічні особливості самиці гостриків не відкладають яєць у просвіті кишок. Тому при дослідженні звичайного мазка випорожнень яйця гостриків виявляють рідко. Із цією метою проводять мікроскопію матеріалу, отриманого із періанальних складок, з використанням прозорої липкої стрічки за методом Грехема. Для вірогідності результату дослідження повторюють 3—5 разів.

У дорослих частіше користуються методом періанально-ректального зішкрібка сірником, заточеним у вигляді шпателя, або ватним тампоном на сірнику, змоченим 50 % водним розчином гліцерину або 1 % розчином харчової соди. У лабораторії тампон прополіскують у розчині, який потім центрифугують; отриманий осад наносять на предметне скло і розглядають під мікроскопом. Зі шпателя-сірника матеріал зішкрібають на предметне скло і досліджують. З інших, раніше використовуваних методів лабораторної діагностики ентеробіозу, можна назвати метод Гіммельфарба, за якого у відхідник обстежуваного на ніч закладають невеликий ватний тампон. Уранці тампон пінцетом переносять у пробірку з водою, ретельно прополіскують, після чого центрифугують осад і досліджують його під мікроскопом. Яйця гостриків нерідко вдається виявити і в зішкрібках із піднігтьових просторів.

## ЛІКУВАННЯ

Ефективними антигельмінтними препаратами при ентеробіозі є пірантел, мебендазол, альбендазол, що зареєстровані в Україні. У розвинених країнах також застосовують івермектин. Курс лікування складається із 2—3 циклів з інтервалом 2 тиж. Конкретні дози препаратів указані в підрозділі "Аскаридоз". Якщо специфічне лікування кількома препаратами не дає ефекту, експерти ВООЗ рекомендують провести дослідження на наявність Dipylidium caninum, який може передаватися разом із гостриками.

Дегельмінтизацію слід поєднувати із симптоматичною і патогенетичною терапією. Так, при свербежу призначають антигістамінні препарати всередину, змащують періанальну ділянку засобами, які зменшують свербіж.

## ПРОФІЛАКТИКА

Необхідною умовою успішного лікування хворого на ентеробіоз є одночасне проведення разом із терапевтичними заходами всього комплексу профілактичних заходів, що запобігають реінвазії. Перш за все це суворе дотримання правил особистої гігієни не лише хворим, а й і усіма контактними в осередку. З огляду на високу контагіозність інвазії обстеженню на ентеробіоз підлягають усі контактні; у дітей застосовують метод зішкрібка, у дорослих — опитування.

Усім інвазованим особам, виявленим в осередку, проводять одночасну дегельмінтизацію.

До основних рекомендацій щодо санітарно-гігієнічного режиму в сімейних осередках ентеробіозу належать:

- дотримання чистоти рук і нігтів, боротьба зі шкідливою звичкою гризти нігті, брати пальці в рот; миття рук із милом перед їдою є основою успішного лікування;
- надягання інвазованими перед сном закритих трусів (які мають резинки не лише навколо пояса, а й навколо ніг), щоденна заміна їх;
- обов'язкове підмивання періанальної ділянки водою з милом на ніч і вранці після сну, щоденне обмивання тіла, купання під душем, особливо вранці;
- за наявності свербежу в періанальній ділянці — постановка перед сном содової очисної клізми для механічного видалення гельмінтів із прямої кишки (часникові, молочно-часникові, оцтові клізми застосовувати не рекомендується, тому що вони подразнюють слизову оболонку прямої кишки);
- щоденна заміна постільної білизни та її прасування гарячою праскою;

При безумовному і якісному виконанні цих рекомендацій хворий може звільнитися від інвазії й без медикаментозного лікування.

Ретельне проведення санітарно-гігієнічних заходів приводить до ліквідації ентеробіозу в осередку. Для запобігання розсіюванню яєць гостриків у навколишньому середовищі й реінвазії під час лікування і в найближчі 3 дні після його закінчення необхідно особливо ретельно проводити щоденне вологе прибирання приміщень із використанням мильно-содового розчину з наступним кип'ятінням ганчірок, здійснювати нагляд за дотриманням дітьми правил особистої гігієни. Килимові доріжки, паласи, ворсисту тканину диванів, крісел слід обробляти пилососом і прасувати через вологу ганчірку гарячою праскою. Іграшки, що піддаються миттю, потрібно мити гарячою (не менше 60 °С) водою, інші іграшки краще прибрати.

## Аскаридоз

Аскаридоз (лат. *ascaridosis*, англ. *ascariasis*) — антропонозний геогельмінтоз, спричинюваний людськими аскаридами, який у ранній фазі характеризується розвитком алергійних реакцій, у пізній — порушенням функції травного каналу.

### ВСТУП

Аскаридоз поширений у всіх кліматичних зонах земної кулі, за винятком районів вічної мерзлоти, високогір'я і пустель. У світі, за приблизними оцінками, хворіють понад 1,4 млрд осіб. Це захворювання є найпоширенішим геогельмінтозом серед населення України, у сільській місцевості захворюваність вища. Найменша захворюваність на аскаридоз установлена в південній сухій степовій зоні України, найбільша — у північній вологій лісовій зоні.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудник аскаридозу Ascaris lumbricoides (аскарида людська) належить до роду Ascaris, родини Ascaridae, типу Nematoda. Назва збудника з латинської дослівно означає "черв'як хробакоподібний". Є інші представники роду, що паразитують у свиней. Це один із трьох гельмінтів, поширених в Україні, який здатний паразитувати у людей і може бути помічений самим зараженим.

Дорослі аскариди мають веретеноподібну форму. Живі збудники або ті, що тільки виділилися із прямої кишки, червонувато-жовтого кольору, після загибелі стають білуватими. Самець помітно менший, ніж самиця, довжина його становить 15—25 см, товщина — 2—4 мм, задній кінець тіла загнутий гачком на черевну поверхню. Самиця має пряме тіло завдовжки 25—40 см і завтовшки 3—6 мм, хвостовий кінець загострений у вигляді конуса. Одна зріла самиця здатна відкласти за добу до 245 тис. яєць, як запліднених, так і незапліднених. Незапліднені яйця не можуть спричинити інвазію. Тривалість життя дорослої аскариди — близько 1 року.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є людина. Виділені з випорожненнями хворих яйця гельмінта мають досягти інвазійності, розвиваючись у ґрунті, тому безпосередньо заражені особи не є контагіозними. Дозрівання яєць відбувається лише за сприятливої температури, вологості й достатньої аерації. За температури 13—30 °С личинка дозріває всередині яйця протягом 9—42 днів, за оптимальної температури 24—30 °С тривалість визрівання становить 16—18 днів. За температури нижче 12 °С дозрівання не відбувається, але життєздатність яєць і личинок, що почали розвиватися, зберігається. Тому в деяких районах процес визрівання може тривати не один, а два теплих сезони, оскільки в ґрунті яйця аскарид зберігають життєздатність до 24 міс.

Механізм зараження — фекально-оральний, шляхи передачі — контактно-побутовий, аліментарний, водний. Зараження відбувається в разі проковтування зрілих яєць. Факторами передачі є переважно овочі та ягоди, на поверхні яких містяться частинки ґрунту, а також вода і забруднені руки. Під час ігор дітей на присадибній ділянці, ігрових майданчиках, пісочницях, при роботі на городі, у квітнику руки забруднюються землею, яка містить яйця аскарид, що також призводить до зараження через будь-яку їжу, яку беруть брудними руками.

Інфікування аскаридозом може відбуватися протягом року, але переважно в зоні помірного клімату в осінній період, коли дозрівають ягоди, овочеві культури. Ураховуючи наявність тепличних господарств, а також зберігання овочів у льохах зараження можливе і взимку. Формуванню і підтриманню осередків аскаридозу в сільській місцевості сприяє характер занять населення (вирощування городини, полуничні плантації) і звичай застосовувати як добриво для городів незнешкоджені випорожнення. У зв'язку з особливостями розвитку аскарид в організмі людини

найвища інвазійність статевозрілих гельмінтів виявляється взимку. Найчастіше аскаридозом заражаються діти (показник захворюваності дітей у 3,5 разу вищий, ніж у дорослих), працівники очисних споруд, особи, які займаються городництвом, землекопи та ін. При повторних зараженнях патоморфологічні зміни виражені значно менше, що свідчить про наявність імунітету, який зберігається після спонтанного одужання або дегельмінтизації протягом 6—12 міс. У великих осередках аскаридозу в людей формується імунітет до суперінвазії та реінвазії, що пояснює абортивний перебіг повторного зараження у частини хворих.

## ПАТОГЕНЕЗ

Зі зрілих яєць, які проковтує людина, у тонкій кишці виходять личинки, укорінюються в кишкову стінку і проникають у кровоносні капіляри, потім гематогенним шляхом мігрують у печінку і легені. У легенях личинки активно виходять в альвеоли і бронхіоли, просуваються сегментними, частковими і головними бронхами за допомогою циліндричного епітелію до ротоглотки, де заковтуються із мокротинням (період міграції становить близько 2 тиж.). Повторно, потрапляючи в кишки, личинки протягом 70—75 діб досягають статевої зрілості.

У період міграції личинок симптоматика захворювання насамперед зумовлена алергійними проявами, які виникають у відповідь на сенсибілізацію продуктами їх обміну й розпаду. У кишковій стінці, легенях утворюються еозинофільні інфільтрати. Також ознаки захворювання виникають унаслідок механічного впливу личинок. Крововиливи в легені і кровохаркання з'являються після розривів капілярів у місцях перфорації їх личинками. Крім кишок, печінки і легень личинок аскарид іноді виявляли в головному мозку, очах та інших органах.

Токсико-алергійні реакції також можливі й у разі локалізації дорослих аскарид у кишках, де вони утримуються, впираючись своїми кінцями в кишкову стінку. Збудники дуже мобільні, можуть спускатися і підніматися за ходом кишок, проникати в шлунок, а далі через стравохід і горло в дихальні шляхи і навіть лобові пазухи. Дорослі гельмінти здатні травмувати своїми гострими кінцями кишкову стінку, а скупчення аскарид іноді стають причиною механічної кишкової непрохідності. Подразнення нервових закінчень, токсичний вплив на них продуктів життєдіяльності гельмінтів часом може спричинити спастичну кишкову непрохідність. У разі міграції аскарид в інші органи створюються умови для приєднання бактерійної інфекції з розвитком ускладнень гнійного характеру (абсцес печінки, холангіт, панкреатит тощо).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 виділяють:

B77.0 Аскаридоз із кишковими ускладненнями
B77.8 Аскаридоз з іншими ускладненнями
B77.9 Аскаридоз, неуточнений

Клінічні прояви аскаридозу залежать від інтенсивності інвазії й локалізації паразитів. У клінічному перебігу виділяють дві фази — ранню (міграційну, гостру) і пізню (кишкову). Рання зумовлена міграцією личинок, пізня — паразитуванням гельмінтів у кишках і розвитком ускладнень.

За низької інтенсивності інвазії *рання фаза* аскаридозу має субклінічний або безсимптомний перебіг. Інкубаційний період при клінічно вираженій формі короткий — 1—2 дні. На 2—3-й день після зараження з'являються нездужання, слабість, субфебрилітет (але можливе підвищення температури тіла до фебрильних цифр, з ознобом), уртикарна екзантема, біль у животі, нудота, розлади випорожнень. Виникає сухий кашель або з незначною кількістю слизистого, кров'янистого мокротиння. У легенях вислуховують сухі і вологі хрипи, під час перкусії виявляють вкорочення перкуторного звуку, що свідчить про розвиток еозинофільних інфільтратів, у деяких випадках виникає пневмонія або плевропневмонія. При масивному зараженні може розвиватися гранульоматозний гепатит із гепатоспленомегалією, порушенням пігментного обміну і лабораторними ознаками цитолізу, а також міокардіодистрофія. У дітей раннього віку масивна інвазія аскаридами за відсутності адекватної терапії може призвести до летального наслідку.

*Пізня (кишкова) фаза* зумовлена перебуванням гельмінтів у кишках. Іноді вона має субклінічний перебіг. Значно частіше хворі скаржаться на зміну апетиту, зазвичай зниження його, нудоту, блювання, переймистий біль у животі (у надчеревній, навколопупковій або правій здухвинній ділянці). Деяких хворих турбують проноси, інших — закрепи або чергування проносів і закрепів. З боку нервової системи при аскаридозі зазвичай виникають головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, зниження розумової концентрації та уваги. Спостерігають неспокійний сон, страхітливі сновидіння, істеричні напади, епілептиформні судоми, менінгізм. При масивній інвазії у дітей раннього віку виявляють блідість шкіри і слизових оболонок, зменшення маси тіла, затримку фізичного розвитку, у результаті порушеного засвоєння вітаміну А розвиваються розлади зору.

## УСКЛАДНЕННЯ

До найчастіших належать кишкова непрохідність (механічна і спастична) через клубок аскарид, прорив кишкової стінки з розвитком перитоніту, апендицит, холангіогепатит, холестатична жовтяниця, панкреатит; якщо приєднується бактерійна інфекція, то розвиваються гнійний холангіт, абсцеси печінки, гнійний плеврит, сепсис, абсцеси черевної порожнини. У деяких випадках аскариди піднімаються по травному каналу, досягають горла і проникають у дихальні шляхи, спричинюючи асфіксію. У рідкісних випадках аскариди виявляють у сечових органах, носо-сльозовому каналі, слуховій трубі, середньому вусі, зовнішньому слуховому ході, навколонирковій клітковині. Інвазія аскаридами обтяжує перебіг інших інфекційних і соматичних захворювань, порушує імуногенез при інфекційних захворюваннях і після вакцинації.

### ДІАГНОСТИКА

У загальному аналізі крові в ранній фазі кількість лейкоцитів зазвичай нормальна, і лише іноді спостерігається лейкоцитоз. Характерна еозинофілія, яка сягає у деяких хворих 60—80 %. Вона з'являється, як правило, одночасно з інфільтратами в легенях. ШОЕ зазвичай нормальна, збільшення її виявляють рідко. У пізній фазі можлива помірна анемія, а от еозинофілія може навіть зникати.

Під час рентгенологічного дослідження легень у ранній фазі визначають наявність округлих, овальних, зірчастих, фестончастих, багатокутних інфільтратів. Вони можуть бути поодинокими і множинними, розташовуватися в одній частці або в усій легені. Контури інфільтратів нерівні, розпливчасті; за наявності супутнього ателектазу вони стають рівними. Еозинофільні інфільтрати виникають протягом 2—3 тиж. В окремих хворих, зникнувши, вони з'являються знову через деякий час і зберігаються місяцями.

*Специфічна діагностика* грунтується переважно на результатах паразитологічного дослідження випорожнень. У ранній фазі іноді можна виявити личинки аскарид у мокротинні, у пізній основним методом діагностики є мікроскопічне дослідження випорожнень на наявність яєць аскарид. Якщо інвазія тяжка й виражена, то можна досить легко виявити яйця і під час дослідження звичайного мазка. В інших випадках установити діагноз допомагають дослідження мазка за Като, методи збагачення (Фюллеборна, Калантарян, із детергентами, з центрифугуванням фекалій тощо). Якщо яйця виявляють у дуоденальному вмісті, то це може свідчити про локалізацію паразитів у жовчних і панкреатичних протоках.

### ЛІКУВАННЯ

Інвазовані аскаридами підлягають обов'язковому лікуванню. Дітей із масивною інвазією краще лікувати в умовах стаціонару або денного стаціонару. Для дегельмінтизації при аскаридозі застосовують пірантел, мебендазол, альбендазол. Більшість препаратів, що їх застосовують для лікування аскаридозу, ефективні тільки відносно статевозрілої стадії цього гельмінта. Спеціальної підготовки і дієти не потрібно, усі препарати вживають усередину.

Пірантел вживають по 0,01 г/кг маси тіла під час або після їди одноразово чи поділивши дозу на 3 вживання; при інтенсивній інвазії — 2—3 дні поспіль. Мебендазол призначають 2 дні поспіль по 0,1 г 2 рази на добу через 1 год після їди. Альбендазол ефективний щодо всіх стадій розвитку гельмінтів. Його застосовують по 0,4 г на добу одноразово або за 2 вживання після їди; при інтенсивній інвазії — 2—3 дні поспіль. За відсутності ефекту лікування альбендазолом курс можна повторити через 3 тиж.

Контроль лікування проводять через 3 тиж. після вживання останньої дози будь-якого із вищеназваних препаратів за допомогою триразового мікроскопічного дослідження випорожнень з інтервалом 2—3 дні.

Застосовують і симптоматичні засоби (ферментні препарати, полівітаміни). З метою запобігти посиленню алергійних проявів обов'язковим є призначення десенсибілізувальних і антигістамінних препаратів. При анемізації показані препарати заліза.

### ПРОФІЛАКТИКА

Велике значення має санітарний благоустрій населених пунктів. Як добриво для грунту слід використовувати лише компостовані випорожнення. Запобігання інвазії аскаридами досягається шляхом формування у дітей гігієнічних навичок, уживання в їжу тільки ретельно вимитих фруктів і овочів, незараженої води.

## Трихоцефальоз

Трихоцефальоз (лат., англ. *trichocephalosis*, син. трихуроз — *trichuriasis*) — геогельмінтоз людини, спричинюваний волосоголовцем, який характеризується хронічним перебігом із переважним ураженням клубової і сліпої кишки, порушенням функції кишок, анемією та астенією.

### ВСТУП

Трихоцефальоз поширений переважно в тропічних і субтропічних країнах, вологих зонах помірного клімату. У світі цим гельмінтозом уражено близько 1,3 млрд осіб. За поширенням в Україні він незначно поступається аскаридозу.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудник трихоцефальозу належить до роду Trichuris, родини Trichuridae, типу Nematoda. Назва гельмінта Trichocephalus trichiuris (син. Trichuris trichiura) із грецької дослівно означає "волосоголовець хвістоволосний". Волосоголовець — круглий черв, передня частина тіла якого волосоподібна (звідси назва), хвостова — трохи стовщена; їх співвідношення у самиці становить 2:1, у самця — 3:2. Довжина самиць — 35—55 мм, самців — 30—45 мм, у перших хвостовий кінець зігнутий, у других він спірально згорнутий. Яйця волосоголовця мають форму барильця, коричневу товсту оболонку, на полюсах розташовані безбарвні пробки. Дорослі особини гельмінта паразитують у сліпій кишці і сусідніх із нею відділах товстої кишки, є гематофагами. Тут самки відкладають 1—3,5 тис. яєць на добу.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерело інвазії — хвора людина. Виділені самицями яйця потрапляють із випорожненнями людини в навколишнє середовище, дозрівають у грунті, після чого личинка всередині яйця набуває інвазійних властивостей. Трихоцефальоз належить до групи геогельмінтозів. Інкубація яєць відбувається за температури 15—35 °С і достатньої вологості. За оптимальної температури 26—28 °С їх дозрівання триває 20—24 дні. Яйця стійкі до низьких температур, можуть зберігатися у грунті від 10 до 17 міс., швидко гинуть при висиханні, інсоляції. Людина при безпосередньому контакті не заразна, тому що виділяє недозрілі яйця.

Механізм зараження — фекально-оральний, шляхи передачі — аліментарний, контактно-побутовий, водний. Зараження відбувається в результаті заковтування зрілих яєць із забрудненими сирими овочами, фруктами, ягодами, водою. Виділення яєць самицями волосоголовця починається через 1—1,5 міс. після зараження людини.

Підвищення захворюваності в Україні припадає на літньо-осінній період. Уражуються переважно діти віком від 5 до 15 років. Зараженість сільських жителів значно вища, ніж міських. Наявність імунітету та його характер не з'ясовані.

Є нечисленні спостереження інвазії людини T. vulpis — волосоголовцем собак. Так само статевозрілих людських волосоголовців виявили у собак, через що науковці нині не впевнені в лише антропонозному характері інвазії, спричиненої T. trichiuris.

## ПАТОГЕНЕЗ

Провідну роль у патогенезі трихоцефальозу відіграє травмування збудником кишкової стінки. Після проковтування інвазійних яєць у тонкій кишці вивільнюються личинки, які проникають у ворсинки слизової оболонки, там розвиваються і через 3—10 днів знову виходять у просвіт кишки і мігрують у товсту, зазвичай у сліпу кишку, де вузькою передньою частиною проникають в її слизову оболонку і перебувають в такому стані до кінця свого життя (упродовж 5—7 років). У низці випадків паразити також можуть локалізуватися у клубовій і навіть прямій кишці. Один гельмінт може поглинати до 0,005 мл крові за добу. Дозрівання до дорослих особин відбувається протягом 1—1,5 міс.; серед них переважають самиці.

Волосоголовці ушкоджують слизову оболонку, проникаючи до підслизового шару, а іноді — до м'язової оболонки. При виражених інвазіях спостерігають геморагії, утворення ерозій і виразок у кишках. Вважають, що наявність понад 800 гельмінтів в організмі дитини призводить до клінічно значущої анемії. Сенсибілізувальний вплив метаболітів паразита на макроорганізм має деяке значення, але обмежується переважно тканинами кишок, спричиняючи розвиток діареї.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 трихоцефальоз (трихуроз) має код B79. Прояви захворювання прямо пропорційно залежать від інтенсивності інвазії. Відомо, що симптоми хвороби спостерігають у хворих, які виділяють більше ніж 5000 яєць збудника в 1 г випорожнень. За незначної кількості волосоголовців клінічні симптоми можуть бути відсутні.

Інкубаційний період триває 1—1,5 міс. У період *розпалу* хворі скаржаться на погіршання апетиту, нудоту, блювання, пронос, здуття живота, загальну слабість, головний біль, запаморочення, розлади сну. Нерідко вони відчувають спастичний біль у животі з локалізацією в правій здухвинній, надчеревній або інших ділянках. Надалі ці симптоми зберігаються. При вираженій інвазії розвивається гемоколіт, який проявляється больовим синдромом, тенезмами, кров'янистими випорожненнями; у цих випадках при дефекації можливе випадання прямої кишки. У разі паразитування значної кількості гельмінтів можуть утворюватися виразки у слизовій оболонці товстої кишки з подальшим розвитком залізодефіцитної анемії, наростанням діареї за типом дизентерійного синдрому, гіпоальбумінемії. Можливий розвиток апендициту і перитоніту з виявленням волосоголовців у черевній порожнині. Діти, хворі на трихоцефальоз, можуть відставати від однолітків у фізичному й розумовому розвитку.

## УСКЛАДНЕННЯ

До ускладнень належать гіпохромна анемія, випадання прямої кишки, апендицит, перитоніт, відставання дітей у розвитку, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт. У невеликої кількості дітей, переважно в тропічних регіонах можливий навіть летальний наслідок при тяжкій інвазії.

## ДІАГНОСТИКА

У загальному аналізі крові кількість лейкоцитів зазвичай нормальна; еозинофілію виявляють не завжди. При тривалому перебігу інвазії характерні анемія, диспротеїнемія. Під час фіброколоноскопії виявляють помірний набряк і гіперемію слизової оболонки, при інтенсивній інвазії — поверхневі ерозії, точкові геморагії; можна спостерігати дорослих особин, що вкорінилися в слизову оболонку.

*Специфічна діагностика* ґрунтується на результатах паразитологічного методу дослідження випорожнень. Через відносно невелику добову кількість яєць у калі, особливо за незначної інтенсивності інвазії, потрібно застосовувати різні методи збагачення.

## ЛІКУВАННЯ

Для дегельмінтизації застосовують мебендазол по 0,1 г 2 рази на добу протягом 3 днів (на курс 0,6 г) або альбендазол 0,4 г одноразово, у разі вираженої інвазії лікування проводять упродовж 3 днів. При виражених проявах коліту призначають спазмолітики, при анемізації — препарати заліза.

## ПРОФІЛАКТИКА

Для профілактики трихоцефальозу вживають тих само заходів, що й при аскаридозі.

# *Трихінельоз*

Трихінельоз (лат. *trichinellosis*, англ. *trichinellasis*; син. трихіноз) — біогельмінтоз, спричинюваний різними підвидами одного виду трихінел, який характеризується гострим перебігом, гарячкою, мінливими набряками, особливо обличчя, міалгією і вираженими алергійними проявами.

## ВСТУП

Трихінельоз є одним із найтяжчих гельмінтозів людини. Його природні осередки трапляються на

всіх широтах земної кулі і на всіх континентах, окрім Австралії; синантропні осередки зареєстровано в регіонах із розвиненим свинарством, широким споживанням свинини.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудники трихінельозу T. spiralis spiralis, T. spiralis nativa і T. spiralis nelsoni належать до виду T. spiralis, роду Trichinella, типу Nematoda. Назва "Trichinella" походить від грецького слова trichina – опушена, зроблена з волосся. Статевозрілі трихінели дрібні (завдовжки 1–3 мм, діаметром менше 0,5 мм), тіло їх циліндричне, кутикула прозора з кільчастою структурою. Трихінели є живородними гельмінтами, їх личинки мають паличкоподібну форму завдовжки до 0,1 мм.

Трихінельоз належить до біогельмінтозів: цикл розвитку збудника реалізується в одному організмі, який відіграє для них спочатку роль основного, а потім проміжного хазяїна. У статевозрілій стадії вони паразитують у стінці тонкої кишки, а в личинковій — у посмугованих м'язах. У біологічному циклі трихінел виділяють кілька стадій. Розвиток від яйцеклітини до личинки відбувається в яєчнику і матці самиці. Народжені личинки здійснюють міграцію по всіх органах, але остаточно осідають у м'язових волокнах і розвиваються до інвазійних личинок. У період міграції личинки підростають, кілька разів змінюють свою оболонку (линяють). Трихінели, які мігрують, дуже алергогенні. Личинки дуже стійкі до високих температур, тому звичайні способи кулінарної обробки не спричиняють загибелі трихінел. У м'язах личинки згортаються у спіраль, утворюють капсулу, в якій відкладаються солі кальцію, і можуть існувати в такому вигляді тривалий час (5–10 років і довше). При перетравлюванні зараженого м'яса личинки звільняються у шлунку, потім з їжею потрапляють до тонкої кишки, де виростають до дорослих особин, які й народжують личинок.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Хазяїнами трихінел є переважно хижі ссавці, а також ластоногі, гризуни, деякі комахоїдні, свійські та дикі свині. Зараження відбувається у разі вживання інвазованого личинками трихінел м'яса, частіше домашньої свинини, але нерідко і м'яса дикого кабана, ведмедя, борсука та інших хижих чи всеїдних тварин. Природні осередки трихінельозу первинні за своїм походженням. Серед домашніх тварин і синантропних гризунів виникають і підтримуються синантропні осередки інвазії. Поїдання свинями заражених пацюків підтримує циркуляцію інвазії в синантропних осередках. Людина не бере участі в циркуляції трихінельозу, тому що після зараження стає епідеміологічним глухим кутом інвазії.

Механізм зараження — пероральний, шлях передачі — аліментарний. Фактором передачі є недостатньо термічно оброблене м'ясо домашніх і диких тварин, що містить живі інкапсульовані личинки трихінел. Вони стійкі до соління, копчення, заморожування і гинуть лише при тривалому нагріванні за температури понад 80 °С.

Захворюваність часто має груповий характер, спостерігаються сімейні спалахи. В Україні абсолютно переважають випадки трихінельозу, спричиненого підвидом T. spiralis spiralis, що циркулює у домашніх свиней. Інші підвиди T. spiralis поширені в дикій природі переважно за межами нашої країни. Імунітет до кінця не з'ясований, однак після зараження тривалий час зберігаються високі титри антитіл проти личинок трихінел, хоча цього недостатньо для елімінації збудників, інкапсульованих у м'язах. Можливо, такий інтенсивний гуморальний імунітет захищає від повторних заражень. Діти вважаються певною мірою стійкими до трихінельозу, у разі розвитку захворювання мають менше ускладнень і видужують швидше. Можливо, це пов'язано з меншим, ніж у дорослих, споживанням м'яса.

## ПАТОГЕНЕЗ

Звільнення інвазійних личинок трихінел від капсул відбувається за допомогою шлункового соку. У тонкій кишці личинки активно проникають у слизову оболонку і розвиваються у статевозрілі особини. На 4–7-у добу самиці починають народжувати живих личинок. Тривалість життя кишкової трихінели становить 42–56 днів, протягом цього часу одна самиця народжує від 200 до 2000 личинок. Якщо таких самиць багато, то вони можуть спричинювати місцеві розлади, які проявляються короткочасним ентеритом.

Через слизову оболонку кишок личинки потрапляють у лімфатичну, а потім кровоносну систему і з течією крові розносяться по всьому організму. Продукти розпаду загиблих личинок, метаболіти живих особин є високоімуногенними, що зумовлює розвиток виражених алергійних імунопатологічних реакцій, які призводять до значних порушень функцій органів і систем. У паренхіматозних органах личинки гинуть, але проникаючи в скелетні м'язи, швидко ростуть, набувають спіралеподібної форми і через 3 тиж. стають інвазійними (мал. 15). Найчастіше уражуються м'язи з активним метаболізмом і гарним кровопостачанням (діафрагма, міжреберні, жувальні, м'язи язика, очного яблука, кінцівок), де розвиваються ознаки вираженого міозиту. Зараженість м'язів личинками трихінел може сягати 15 тис. на 1 кг м'язів. Через 4–5 тиж. навколо личинок формується



**Мал. 15.** Личинки Trichinella spiralis у м'язах

сполучнотканинна капсула, яка з часом кальцифікується. Зазвичай у капсулі перебуває одна трихінела, спірально згорнута в 2,5 обороту. При інтенсивній інвазії одна капсула може містити дві й навіть три личинки. Масивна інвазія може спричинювати міокардит, міокардіодистрофію, васкуліт, менінгоенцефаліт, пневмонію.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

До МКХ-10 трихінельоз включено під кодом B75. *Залежно від перебігу* виділяють атипові (безсимптомні й абортивні) і типові форми захворювання. *Залежно від вираженості клінічних проявів* вирізняють легкий, середньої тяжкості і тяжкий перебіг трихінельозу.

Інкубаційний період частіше триває від 5—8 днів до 6 тиж. Тривала інкубація, як правило, спостерігається при легких формах трихінельозу, при тяжких формах її терміни скорочуються.

У частини хворих на 1-му тижні захворювання можуть розвиватися клінічні прояви, зумовлені перебуванням паразитів у кишках, нудота, блювання, біль у животі, помірні рідкі випорожнення без патологічних домішок. Зазвичай ці прояви не стають причиною звернення хворих по медичну допомогу. При масивній інвазії можливий тяжкий ентерит.

На 2-му тижні на тлі вищеназваних симптомів з'являються й наростають ознаки трихінельозу, спричинені лімфогематогенною дисемінацією личинок. Провідними симптомами в цей період є гарячка, біль у м'язах, набряки (періорбітальних ділянок, обличчя), стійкий головний біль, висип. Гарячка послаблювального або неправильного типу зберігається від кількох днів до кількох тижнів, надалі змінюється тривалим субфебрилітетом, супроводжується вираженою інтоксикацією (головним болем, гіподинамією, загальним занепокоєнням). М'язовий біль спостерігається у переважної більшості хворих. Спочатку з'являється біль у м'язах нижніх кінцівок, потім в інших групах м'язів — сідничних, м'язів спини, живота, рук, шиї, жувальних, м'язів язика, глотки, очного яблука. У разі тяжкого перебігу трихінельозу біль може набувати генералізованого характеру, розвиваються міастенія, контрактури. Параорбітальні набряки у поєднанні з кон'юнктивітом є однією з постійних ознак; крім того, у деяких хворих розвиваються виражені мінливі набряки обличчя, шиї, тулуба, кінцівок ("одутловатка"). Можливе ураження серцевого м'яза, яке ускладнюється тяжким міокардитом із ГСН. При легкій і середньотяжкій формах хвороби набряки з'являються швидко і зберігаються 1—3 тиж. При тяжкій формі трихінельозу набряки розвиваються повільніше, але зберігаються довше і можуть рецидивувати. Екзантема частіше плямисто-папульозна, у тяжчих випадках має геморагічний характер. Спостерігають субкон'юнктивальні і піднігтьові крововиливи. Для легкої форми трихінельозу характерні нетривала гарячка, слабковиражений м'язовий біль, набряк повік. При середньотяжкій формі захворювання фебрильна гарячка зберігається до 2 тиж. Хворі скаржаться на помірний біль у м'язах, набряк обличчя, висип. При тяжкій формі трихінельозу інкубаційний період короткий, інтоксикація виражена; тривалий час зберігається висока гарячка. Виявляють поширені набряки, генералізований м'язовий біль, геморагічний висип на шкірі, часто розвиваються ускладнення. При безсимптомній формі клінічні прояви відсутні, при абортивній формі — слабо виражені і швидко зникають (обриваються).

## УСКЛАДНЕННЯ

При інтенсивній інвазії трихінельоз може ускладнюватися органними і системними ураженнями, що розвиваються на 3—4-му, іноді 5-му тижні захворювання. Найчастіше спостерігаються міокардит і пневмонія, іноді менінгоенцефаліт, ураження печінки, нирок, флебіти, тромбози великих судин. При трихінельозному міокардиті, перикардиті можлива ГСН. Паралічі та парези при трихінельозі спричинені неспецифічними васкулітами і дифузно-вогнищевим гранульоматозом у головному і спинному мозку, рідше з тромбозами великих судин. Прогноз дуже несприятливий, частота летальних наслідків сягає 8—12 %.

## ДІАГНОСТИКА

Характерною загальнолабораторною ознакою трихінельозу є еозинофілія. Відзначається пряма залежність між висотою еозинофілії і вираженістю клінічних проявів. Клінічно виражений перебіг хвороби супроводжується гіпереозинофілією на тлі лейкоцитозу до $10—30 \cdot 10^9$/л. Украй тяжкі форми захворювання, навпаки, можуть перебігати із гіпоеозинофілією, а в термінальній стадії — з анеозинофілією. Максимальної вираженості при легкій формі еозинофілія сягає на 4-му тижні хвороби, при середній і тяжкій — на 3-му тижні. Поява тяжких органних ускладнень призводить до різкого зменшення кількості еозинофілів. Зберігання гарячки та інтоксикаційних проявів за умови гіпоеозинофілії — дуже несприятлива прогностична ознака. Помірна еозинофілія може зберігатися протягом 2—3 міс. і більше після одужання.

При біохімічному дослідженні крові визначають диспротеїнемію (гіпоальбумінемію, гіпергаммаглобулінемію) на тлі загальної гіпопротеїнемії, підвищеної активності КФК, ЛДГ4 і ЛДГ5, нерідко підвищеної активності АсАТ. У більшості хворих у крові виявляють підвищений рівень IgE. На ЕКГ, ЕхоКГ можуть бути зміни, властиві міокардіодистрофії чи міокардиту. Електроміографія свідчить про наявність міозитів.

Для *специфічної діагностики* проводять дослідження м'яса, яке могло стати причиною зараження, на наявність личинок трихінел шляхом компресорної трихінелоскопії або методом перетравлення у штучному шлунковому соку. В окремих випадках для підтвердження діагнозу (але не раніше 9—10-го дня хвороби) вдаються до біопсії м'язів хворого (трапеціеподібного, дельтоподібного або литкового) з наступним гістологічним дослідженням біоптату. Паразити мігрують через міокард, але не інкапсулюються, проте виникає виражена запальна реакція зі значним збільшенням кількості еозинофілів, еритроцитів, відкладанням фібрину у вогнищах некротичного міокардиту. Також може розвиватися перикардит. Пери-

васкулярні скупчення еозинофілів, лімфоцитів, макрофагів і поліморфноядерних лейкоцитів виявляють у ЦНС і ділянках ішемії головного мозку. Личинки можуть бути оточені астроцитами і клітинами мікроглії.

На сьогодні у більшості розвинених країн уже проводять ПЛР крові для виявлення ДНК личинок трихінел. Серологічні реакції стають позитивними лише на 3-му тижні інвазії, що робить їх корисними переважно для ретроспективної діагностики захворювання (використовують РНГА, РЗК, РНІФ, ІФА у парних сироватках).

У зв'язку з недостатньою точністю специфічних методів діагностики трихінельозу фахівці в розвинених країнах вважають необхідним комплексне оцінювання клінічних, епідеміологічних і лабораторних критеріїв:

A — гарячка, набряк обличчя або/і повік, міалгії;

B — діарея, неврологічні прояви, ураження серця, кон'юнктивіт, підшкірні крововиливи, шкірний висип;

C — еозинофілія (>1000 еозинофілів/мл) та/або підвищення рівня IgE, наростання активності КФК, ЛДГ4 чи ЛДГ5;

D — позитивні серологічні методи, сероконверсія, позитивний результат біопсії м'язів.

За наявності у хворого не менше ніж трьох із вищеназваних клінічних критеріїв групи A, двох — із групи C та по одному із груп B і D діагноз трихінельозу вважається підтвердженим. Імовірність діагнозу підвищують епідеміологічні передумови: уживання свинини або м'яса диких тварин перед захворюванням у межах інкубаційного періоду.

### ЛІКУВАННЯ

Лікування хворих на трихінельоз проводять у стаціонарі. У гострий період захворювання призначають ліжковий режим. Етіотропна терапія необхідна всім хворим на трихінельоз. Коли паразит перебуває в тонкій кишці (кишкова фаза), ефективними будуть майже всі антинематодозні препарати. Однак при міграційній і м'язовій фазах більшість препаратів малоефективні або зовсім неефективні. Альбендазол є ефективним щодо всіх стадій трихінельозу. Терапевтична тактика залежить від клінічної форми захворювання, тяжкості перебігу, наявності ускладнень і преморбідного тла. Лікування проводять індивідуально з урахуванням термінів інвазії, клінічних проявів, а також тяжкості стану хворого. Альбендазол призначають у дозі 0,001 г/кг маси тіла на добу (зазвичай 0,8 г на добу) після їди за 2 вживання протягом 7—10 днів.

Мебендазол також згубно діє на личинки трихінел і стерилізує самиць, спричинюючи загибель ембріонів, які перебувають у матці. Тому найефективнішим періодом для лікування мебендазолом є період інкубації і перші 2 тиж. захворювання. Добова доза для дорослих становить 0,3 г/кг маси тіла; її поділяють на 3 вживання після їди. Тривалість курсу — 5—7 діб, в особливо тяжких випадках — до 14 діб. Надалі, коли мігруючих личинок і тих, що локалізуються у м'язах, стає більше, мебендазол спричиняє їх масову загибель, що призводить до вираженої загальної алергійної реакції, розвитку запальних інфільтратів у м'язах, хронічного міозиту.

Для купірування алергійного компонента захворювання застосовують антигістамінні, неспецифічні протизапальні препарати, інгібітори простагландинів. При вираженій інтоксикації проводять інфузійно-дезінтоксикаційну терапію глюкозо-сольовими розчинами, при вираженій гіпопротеїнемії показане парентеральне введення розчину альбуміну, плазми. У разі виникнення тяжких проявів алергійного характеру, а також ускладнень у вигляді міокардиту, пневмонії і менінгоенцефаліту призначають ГКС, особливо в тих випадках, коли хворий уживає мебендазол.

### ПРОФІЛАКТИКА

Боротьба із трихінельозом здійснюється за двома основними напрямами: посилення ветеринарно-санітарного нагляду і широка санітарно-освітня робота. Важливими профілактичними заходами, що запобігають формуванню природних осередків, є закопування мисливцями тушок хижих тварин після зняття шкурок, ретельна термічна обробка м'яса диких тварин (ведмедів, кабанів та ін.) перед його споживанням, неприпустимість згодовування свійським тваринам м'яса диких хижаків або всеїдних ссавців.

Основою загальної профілактики трихінельозу слугує мікроскопічне дослідження свинини. Трихінелоскопію проводять на м'ясокомбінатах, скотозабійних пунктах, м'ясо-молочних і харчових контрольних станціях. Для дослідження свинячих туш на трихінельоз беруть, як правило, ніжки діафрагми. У разі виявлення хоча б однієї личинки трихінел м'ясо знищують або направляють на технічну утилізацію.

Санітарно-освітня робота має бути спрямована на поширення серед населення відомостей про трихінельоз.

## *Стронгілоїдоз*

Стронгілоїдоз (лат. *strongyloidosis*) — гельмінтоз, спричинюваний кишковими вугрицями, який характеризується хронічним перебігом із переважним алергійним ураженням шкіри і диспептичними розладами органів травної системи.

### ВСТУП

Поширеність стронгілоїдозу у світі становить від 313 до 910 млн інфікованих. На регіони Південно-Східної Азії, Африки та Західної частини Тихого океану припадало 76,1 % усіх випадків. Натепер ця інвазія потребує особливої уваги, оскільки належить до ВІЛ-індикаторних захворювань (при СНІДі набуває тяжкого генералізованого характеру).

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудник стронгілоїдозу Strongyloides stercoralis є представником роду Strongyloides, типу Nematoda. У цьому роді виділяють ще два види патогенних для людини стронгілід (S. fuelleborni та S. fuelleborni

kellyi), які в Україні не поширені; вони уражують невелику кількість осіб в Африці й Папуа-Новій Гвінеї. Термін "S. stercoralis" утворений поєднанням грецьких слів *strongylos* – круглий, *eidos* – форма, *stercoralis* – екскременти.

Розвиток паразитів перебігає зі зміною поколінь, які живуть вільно, і паразитичних. Статевозрілі самиці паразитичного покоління локалізуються в організмі людини в товщі слизової оболонки дванадцятипалої кишки, при інтенсивній інвазії можуть проникати у шлунок, слизову оболонку тонкої і товстої кишки, панкреатичні й жовчні протоки. Усі статевозрілі гельмінти є виключно самицями дуже малих розмірів; яйця їх прозорі, овальної форми. Самиця шляхом партогенезу відкладає до 50 яєць на добу, з яких уже в кишках людини виходять рабдитоподібні личинки. Ці личинки виділяються з випорожненнями в навколишнє середовище, де перетворюються на філярієподібні личинки або статевозрілих самців і самиць, які живуть вільно і здатні відкладати яйця.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерело інвазії – людина, що хворіє на стронгілоїдоз і виділяє в навколишнє середовище живі личинки. Механізм зараження – перкутанний, інфікування відбувається в разі проникнення личинок через шкіру при контакті з контамінованим ґрунтом; вони здійснюють міграцію подібно личинкам аскарид і досягають кишок через дихальні шляхи, горло, стравохід. Іноді реалізується пероральний механізм – у разі проковтування філярієподібних личинок (уживання заражених ними ягід, овочів, фруктів, води). Інвазовані особи за відсутності гігієнічних навичок можуть бути безпосередньо заразними для оточення. Тривалий перебіг захворювання, імовірно, зумовлений можливістю реалізації внутрішньокишкового типу розвитку паразита, коли за сповільненої евакуації кишкового вмісту рабдитоподібні личинки перетворюються на філярієподібні в кишках хворої людини. Іноді автоінвазія може бути зовнішньокишковою, коли рабдитоподібні личинки перетворюються на філярієподібні в промежині у неохайних осіб, після чого повертаються знову в кишки. Імунітет не з'ясований.

## ПАТОГЕНЕЗ

Гельмінт потрапляє через шкірний покрив чи рот. У ранню міграційну фазу гельмінтозу основне значення мають сенсибілізувальна дія антигенів личинок і запальні реакції слизової оболонки кишок у місцях паразитування дорослих червів. При хронічному перебігу стронгілоїдозу розвиваються атрофічні зміни слизової оболонки кишок, порушується всмоктування поживних речовин, що призводить до аліментарної недостатності, виснаження, кахексії.

Автоінвазійний процес пригнічується нормальною імунною відповіддю. У пацієнтів із порушеннями клітинного імунітету автоінвазія може призвести до виникнення гіперінфекційного синдрому, який проявляється пришвидшенням нормального життєвого циклу S. stercoralis, що спричинює значне збільшення кількості збудників без поширення личинок за межі звичайної схеми міграції, тобто з локалізацією в травному каналі, легенях. А от за наявності у хворого імунодефіциту відбувається генералізація стронгілоїдозу – спостерігають дифузне ураження всіх відділів кишок, гематогенну дисемінацію личинок з ураженням легень, підшлункової залози, ЦНС. У цих тяжких випадках через ушкодження кишок, спричинених великою кількістю стронгілід, здійснюється і транслокація кишкових бактерій, що призводить до бактеріємії та менінгіту.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 під кодом B78 вирізняють стронгілоїдоз, який поділяють на:

B78.0 Стронгілоїдоз кишковий
B78.1 Стронгілоїдоз шкіри
B78.7 Дисемінований стронгілоїдоз
B78.9 Стронгілоїдоз, неуточнений

Тривалість інкубаційного періоду точно невідома. Рання міграційна фаза стронгілоїдозу, яка відбувається при перкутанному зараженні, триває до 10 днів. У цю фазу з'являються гарячка, кропив'янка або папульозний висип, що супроводжується свербежем, кашель, іноді з домішкою крові в мокротинні, задишка. У пізній фазі інвазії, коли гельмінти досягають статевої зрілості і паразитують у кишках, клінічні прояви захворювання пов'язані з ураженням травного каналу.

У разі легкого перебігу стронгілоїдозу виникають нудота, періодичний біль у надчеревній ділянці. Характер випорожнень, як правило, не змінений; можуть спостерігатися закрепи або чергування закрепів і проносів. При виражених проявах нудота нерідко супроводжується блюванням, виникає гострий нападоподібний біль у надчеревній ділянці або в усіх ділянках живота, періодично рідкі випорожнення до 5–7 разів на добу. Печінка у деяких хворих збільшена й ущільнена. У разі тяжкого перебігу проноси стають постійними, випорожнення набувають гнильного запаху і містять рештки неперетравленої їжі. Розвиваються зневоднювання, тяжка вторинна анемія, кахексія. З боку нервової системи відзначають головний біль, запаморочення, підвищену розумову стомлюваність, неврастенічні і психастенічні синдроми. За відсутності лікування гельмінтоз набуває тривалого хронічного перебігу.

## УСКЛАДНЕННЯ

Нерідко виявляють виразкові ураження кишок; можуть розвиватися перфоративний перитоніт, кишкова непрохідність, панкреатит.

## ДІАГНОСТИКА

У периферичній крові для більшості хворих у ранній фазі характерна еозинофілія до 70–80 %, при тривалих інвазіях виникають помірна вторинна анемія, гіпопротеїнемія, іноді еозинофілія. У разі тяжкого перебігу стронгілоїдозу еозинофілія може бути слабковиражена або відсутня (анеозинофілія). Обстеженню на стронгілоїдоз підлягають усі хворі з високою еозинофілією. Діагностика стронгілоїдозу дуже

утруднена в разі відхилення від звичайного міграційного шляху Strongyloides stercoralis. Незалежно від особливостей початкових ознак, у пізній стадії захворювання збудник може локалізуватися поза кишками. Ураховуючи це, на стронгілоїдоз слід обстежувати всіх хворих із хронічними рецидивними захворюваннями травного каналу і жовчних шляхів.

*Специфічна діагностика* полягає у виявленні личинок у дуоденальному вмісті і випорожненнях (за методом Шульмана, Бермана, за допомогою одноразових концентраторів тощо); у міграційній фазі іноді вдається знайти їх у мокротинні. Використовують ІФА крові. Зниження кількості Ig у процесі лікування є показником адекватності терапії. При стронгілоїдозній міграції іноді при посіві мокротиння ріст бактерій відбувається у вигляді "смужкових" колоній; "смужки", що відходять від округлої основної колонії, виникають через розповзання личинок гельмінта.

### ЛІКУВАННЯ

Лікування хворих на стронгілоїдоз здійснюють відповідно до загальних принципів терапії інфекційних захворювань. Етіотропна терапія показана всім хворим. Застосовують мебендазол або альбендазол, як при аскаридозі. Через тиждень рекомендується повторити цикл лікування тими само дозами. У разі тяжкого перебігу інвазії у пацієнтів з імунодефіцитними станами можна проводити повторні курси антигельмінтної терапії зі зміною препаратів. Характер та обсяг патогенетичної і симптоматичної терапії визначають за тяжкістю захворювання і наявністю порушень функцій органів і систем.

### ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика стронгілоїдозу включає санітарно-епідеміологічні заходи, спрямовані на охорону грунту від фекального забруднення, санітарно-освітню роботу, обстеження населення на наявність гельмінтів і проведення дегельмінтизації.

## Токсокароз

Токсокароз (лат. *toxocarosis*, англ. *toxocariasis*) — зоонозна інвазія, спричинювана в людини личинками гельмінтів роду Toxocara, яка характеризується ураженням печінки, серця, очей, головного мозку.

### ВСТУП

У світі токсокароз трапляється скрізь, де поряд із людьми живуть собаки і коти. Зараженість людей варіює від 7 % населення в розвинених країнах до 40 % — у країнах, що розвиваються. Левову частку становлять ураження, спричинені собачою токсокарою.

### ЕТІОЛОГІЯ

T. canis і T. cati є видами роду Toxocara, родини Toxocaridae, порядку Ascaridida, типу Nematoda. Статевозрілі особини T. canis безсимптомно живуть у кишках собаки, досягаючи іноді 18 см у довжину. У цуценят масивна інвазія може призвести до смерті тварини. Із кишок виділяються вже інвазійні яйця, які контамінують велику кількість об'єктів навколишнього середовища. Яйця зберігають інвазійність роками. Майже ідентичний описаному вище життєвий цикл T. cati; суттєвою відмінністю є те, що ця токсокара живе лише в кишках представників родини котячих.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Єдиним резервуаром і джерелом інфекції є собаки й коти. Майже всі бродячі тварини цих родин є зараженими, однак дефекаційні звички котів зумовлюють значно меншу можливість зараження людини. Механізм передачі — пероральний, найчастіший шлях — контактно-побутовий. Сприйнятливість людей висока, найбільшу захворюваність реєструють серед дітей. Імунітет не з'ясований.

### ПАТОГЕНЕЗ

Як тільки яйце токсокари потрапляє в кишки людини, його оболонки руйнуються, випускаючи зсередини інвазійних личинок. Личинку можна побачити тільки під мікроскопом, тому що вона менше ніж 0,5 мм у довжину. Вони швидко проникають у кишкову стінку і мігрують через судини в печінку, легені, м'язи, а іноді в очні яблука і мозок. Тяжкість захворювання залежить не тільки від розміру інфекту, а й від ступеня алергійної реакції на личинки. У пацієнтів з атопічними хворобами токсокароз може перебігати дуже тяжко. Патологічні прояви є результатом запалення, спричиненого імунною відповіддю, яка спрямована проти антигенів личинок. Ці антигени містяться у зовнішньому покритті личинки, шари якого легко злущуються, коли на них діють специфічні антитіла, унаслідок чого ці антигени мають потужний алергенний потенціал. Запальна реакція зумовлює окутування личинки епітеліоїдними клітинами, а згодом — щільною фіброзною капсулою на кшталт гранульоми. Найбільш загальною характеристикою токсокарозу є хронічна еозинофілія. Інші прояви зумовлені набором і ступенем ураження внутрішніх органів личинками. При ушкодженні печінки з'являються гепатомегалія, підвищення температури тіла, біль у животі. При ураженні легень виникають легеневі симптоми (наприклад, задишка, кашель, стиснення у грудях), бронхоспазм, інтерстиційний пневмоніт, іноді плеврит. Очний токсокароз може спричиняти зниження гостроти зору, розвиток увеїту, гранульоматозу сітківки, ендофтальміту. У разі ушкодження ЦНС мають місце неврологічні прояви, у тому числі епілептиформні напади.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно із МКХ-10 токсокароз належить до підкласу B83 "Інші гельмінтози" і має код B83.0 "Вісцеральна форма хвороб, спричинена міграцією личинок гельмінтів".

Розрізняють такі основні клінічні варіанти перебігу токсокарозу:

- у малих дітей захворювання часто перебігає субклінічно;
- вісцеральний синдром розвивається в результаті запальної реакції у відповідь на міграцію личинок. Проявляється гарячкою, кашлем, безсонням, болем у животі, головним болем, гепатомегалією, лімфаденітом, іноді появою плеврального випоту. Нерідко виникає хронічна кропив'янка. У тяжких випадках може розвиватися міокардит із ГСН або ГДН;
- міграція личинок у задню частину ока, як правило, відбувається у старших дітей і осіб молодого віку. Пацієнти скаржаться на зниження гостроти зору, почервоніння очей або лейкокорію (білий колір зіниць). У сітківці, часто в ділянці жовтої плями, спостерігають гранульоми. З'являються ознаки хоріоретиніту і хоріоїдиту. Нерідко втрата зору однобічна; на місці ураження формується фіброз і розвивається відшарування сітківки.

## УСКЛАДНЕННЯ

Прогноз, як правило, сприятливий. Можлива смерть у разі ускладнення ГСН, ГДН. Сліпота є найчастішою причиною інвалідності при токсокарозі.

## ДІАГНОСТИКА

У загальному аналізі крові часто виявляють стійку незначну еозинофілію. У тяжких випадках у крові значно підвищується рівень IgE. У хворих із гранульоматозом легень під час рентгенографії, КТ спостерігають невеликі гранульоми, оточені зоною затемнення у вигляді матового скла, іноді визначають плевральне затемнення. Під час УЗД печінки виявляють гіпоехогенні утвори, під час МРТ чи КТ мозку — гіперінтенсивні гранульоми, які часто локалізуються у підкіркових структурах. При токсокарозі ока під час офтальмоскопічного дослідження можна побачити личинки у сітківці.

*Специфічна діагностика* є вирішальною, оскільки виявлення личинок токсокар утруднене. Іноді їх знаходять в операційному матеріалі, зрідка — у біоптатах печінки. До провідних методів належить ІФА, критерієм якого слугує високий титр специфічних анти-IgE, анти-IgM, тоді як рівень IgG або навіть його зростання лише засвідчує потрапляння токсокар в минулому і не є показником гостроти процесу. Більш специфічним вважають імуноблотинг, який використовують у розвинених країнах. Виявлення антитіл до певних білків токсокар є досить чутливим і специфічним методом.

## ЛІКУВАННЯ

За маніфестного перебігу токсокарозу необхідна антигельмінтна терапія мебендазолом у дозі 0,025 г/кг або альбендазолом у дозі 0,01 г/кг усередину 1 раз на день протягом місяця.

У разі тяжкого перебігу разом зі специфічною терапією призначають ГКС, антитоксичні засоби. При локалізації гранульом в очних яблуках, іноді — у головному мозку може знадобитися оперативне втручання. При відшаруванні сітківки проводять лазерну корекцію.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика спрямована на зменшення популяції бродячих собак і котів, антигельмінтне лікування цуценят і кошенят, народжених від заражених самиць, зниження рівня контамінації довкілля яйцями токсокар.

В Україні зареєстровані захворювання й іншими нематодозами.

Значно поширені в світі інвазії, зумовлені кількома гельмінтами із родини Ancylostomatidae, які в МКХ-10 належать до підкласу B76 "Хвороби, спричинені черв'яками, які озброєні гачками". Із цих гельмінтів найбільшу захворюваність у людини спричинюють Ancylostoma duodenale (B76.0 ***Анкілостомідоз***, або ***анкілостомоз***) і Necator americanus (B76.1 ***Некатороз***), уражуючи понад 1 млрд осіб на планеті. A. duodenale переважає на Близькому Сході, у Північній Африці, Індії, тоді як N. americanus поширений у Північній і Південній Америці, Субсахарній Африці, Південно-Східній Азії, Китаї та Індонезії. Ці гельмінти за відсутності належного епідеміологічного нагляду можуть створювати осередки інвазії у підземних шахтах, в яких видобувають корисні копалини, і в умовах помірного клімату, тому що всередині копалень зберігається стала висока температура, яка сприяє розвитку збудників. Нині на території України відомих осередків цих інвазій немає, але мандрівники в регіони їх природного поширення можуть інфікуватися і завозити збудників у нашу країну.

Зазначені хвороби належать до геогельмінтозів із формуванням інвазійних личинок, які, розміщуючись усередині яєць, виділяються з випорожненнями зараженої людини у грунт. Механізм зараження людини анкілостомозом і некаторозом перкутанний — проникнення в незахищену шкіру нижніх кінцівок інвазійних личинок під час контакту з ними. Унаслідок активності личинок і виповзання їх із ґрунту на траву можливе зараження через відкриті ділянки верхніх кінцівок, якщо людина взута. Іноді інвазійні личинки потрапляють у рот із сирими овочами, плодами та ягодами.

Перебіг захворювання характеризується наявністю гострої стадії і хронічного перебування статевозрілих особин у дванадцятипалій кишці. У разі потрапляння личинок перкутанним шляхом розвивається гострий дерматит, що супроводжується вираженим свербежем. Провідними клінічними симптомами хронічної стадії є ознаки дуоденіту і можливого опосередкованого ураження жовчних шляхів, підшлункової залози. Часто виникає гіпохромна залізодефіцитна анемія через особливості харчування цих гельмінтів. Діагностика і лікування аналогічні таким при аскаридозі. Обов'язково проводять лікування анемії.

До нематодозів також належить група інвазій — ***філяріозів*** (або філяріатозів), спричинюваних філяріями (нитчатками) родини Onchocercidae, порядку

Filariidae. Хоча відомо близько 110 видів філярій, лише деякі з них можуть уражувати людину. Філяріози поширені в усьому тропічному поясі — в Африці, Азії, Південній Америці, на островах Тихого океану і слугують причиною захворюваності мільйонів місцевих жителів і зараження мандрівників. Цими інвазіями можуть заражатися й громадяни України, які подорожують до країн, де вони поширені.

Згідно з МКХ-10 нині вирізняють:

B73 Онхоцеркоз
B74 Філяріоз
- B74.0 Філяріоз, спричинений Wuchereria bancrofti (вухереріоз)
- B74.1 Філяріоз, спричинений Brugia malayi (бругіоз малайський)
- B74.2 Філяріоз, спричинений Brugia timori (бругіоз тиморський)
- B74.3 Лоаоз
- B74.4 Мансонельоз (що включає ураження, зумовлені Mansonella streptocerca, perstans і ozzardi).

*За місцем паразитування гельмінтів в організмі людини* виділяють такі групи філяріозів: шкірні (онхоцеркоз, лоаоз, інвазія, спричинена M. streptocerca), лімфатичні (вухереріоз, обидва види бругіозу), ураження порожнин тіла (інвазії, спричинені M. perstans і M. ozzardi).

Потрапляння філярій в організм людини відбувається трансмісивно внаслідок укусу комах (комарів, мух тощо). Личинкові стадії (мікрофілярії) проходять тривалий розвиток в організмі людини. При лімфатичних філяріозах нерідко виникає безсимптомна філяріємія, але можуть спостерігатися характерний лімфаденіт із ретроградним лімфангітом, спленомегалія, гарячка, так звана тропічна легенева еозинофілія (пароксизмальний сухий кашель, свистяче дихання, задишка, втрата апетиту і зменшення маси тіла, слабість); згодом розвивається виражений хронічний лімфостаз, що нерідко призводить до інвалідності. Лімфостаз яєчка в тропічних регіонах вважають характерною пізньою ознакою вухереріозу. Через нерідку хілурію хворі втрачають жири та білки, що спричиняє значну аліментарну недостатність.

При шкірних формах філяріємія безсимптомна; у маніфестній стадії утворюються шкірні вузли, з'являються свербіж, кропив'янка.

При лімфатичних і шкірних філяріозах у пізніх стадіях виникають вогнища запалення шкіри, які нерідко спричинені різними бактерійними суперінфекціями через відсутність ефективного захисту внаслідок виражених розладів циркуляції лімфи. Дуже часто утворюються абсцеси лімфатичних вузлів, найчастіше при тиморському бругіозі. При малайському бругіозі ураження нижніх кінцівок і статевих органів не характерні, на відміну від вухереріозу, частіше виявляють лімфостаз верхніх кінцівок. Для онхоцеркозу дуже характерною ознакою є сліпота, спричинена фіброзом рогівки внаслідок частої міграції філярій, для лоаозу — виникнення безбарвних дифузних набряків, часто навколо суглобів ("калабарська пухлина"). Лоаоз може ускладнюватися тяжким менінгоенцефалітом, зумовленим циркуляцією мікрофілярій у мозкових судинах.

Діагностика філяріозів ґрунтується на виявленні мікрофілярій (у крові, сечі, шкірі, лімфатичних вузлах, органі зору тощо), проведенні ІФА з виявленням різних класів антитіл при безсимптомному перебігу. Для лікування застосовують альбендазол з івермектином або діетилкарбамазином, іноді сураміном.

В Україні в 1990-і роки були зафіксовані спорадичні випадки і спалахи зараження після вживання контамінованого атлантичного оселедця, спричинені личинковими стадіями кількох родів нематод, що входять до родини Anisakidae, спільної з аскаридами і токсокарами порядку Ascaridida. При цьому людина є проміжним хазяїном гельмінтів. ***Анізакідоз*** (або ***анізакіоз***, код B81.0 за МКХ-10) призводить до ураження травного каналу. Факторами передачі можуть бути й контаміновані морепродукти (кальмари, каракатиці тощо). У разі потрапляння в травний канал личинки анізакід активно вкорінюються головним кінцем у слизову й підслизову оболонки по всій довжині від глотки до товстої кишки. Найчастіше їх виявляють у стінках шлунка і проксимальних відділів тонкої кишки. На місці проникнення личинок розвивається запалення, що супроводжується еозинофільною інфільтрацією, набряком, появою виразки і геморагій. Надалі можливе формування еозинофільних гранульом, некрозу та перфорації кишкової стінки.

Проявляється анізакідоз сильним болем у надчеревній ділянці, нудотою, блюванням із домішкою крові, підвищенням температури тіла, частими алергійними реакціями. Діагноз установлюють за результатом біопсії слизової оболонки під час ФГДС із подальшим морфологічним дослідженням. Лікування таке саме, як при стронгілоїдозі.

Останніми роками в Україні почастішали випадки ***дирофіляріозу*** (код B74.8 за МКХ-10) — інвазії, спричиненої гельмінтами, що належать до роду Dirofilaria, родини Filarioidea. Найбільше поширення в світі мають Dirofilaria repens і Dirofilaria immitis, які є облігатними паразитами представників родин собачих і котячих. Саме вони слугують причиною абсолютної більшості випадків захворювання, внаслідок паразитування в організмі людини проміжних (личинкових) стадій цих гельмінтів. Зараження відбувається лише при укусі кровосисних комах, в основному комарів. Безпосередньо від тварин людина не заражається. В Україні єдиним трансмісивним гельмінтозом, що передається людині, є дирофіляріоз, спричинений D. repens, хоча за межами нашої країни можливе зараження і D. immitis.

Патологічний процес зазвичай проявляється утворенням підшкірних вузлів або гранульом у легенях. Здебільшого перебіг захворювання безсимптомний. При клінічно вираженому ураженні легень і, рідше, за наявності підшкірних вузлів іноді помилково діагностують злоякісні пухлини, що потребують складних і високовартісних досліджень та операцій, перш ніж буде встановлений правильний діагноз.

Діагностика суто морфологічна з дослідженням біопсійного або операційного матеріалу. Лікування хірургічне з одночасним призначенням альбендазолу.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ НЕМАТОДОЗІВ

- Нематодози за кількістю уражених осіб посідають перше місце у структурі захворюваності. Для діагностики насамперед використовують мікроскопічне дослідження випорожнень. Для лікування нематодозів можна застосовувати піперазину адипінат, левамізол, пірантел, мебендазол, альбендазол.
- Ентеробіоз — контагіозний антропонозний гельмінтоз із фекально-оральним механізмом передачі, спричинюваний Enterobius vermicularis з переважною локалізацією їх у клубовій і сліпій кишці, який проявляється свербежем у періанальній ділянці й кишковими розладами.
- Діагностика ентеробіозу ґрунтується переважно на мікроскопічному дослідженні матеріалу, отриманого із періанальної ділянки. Окрім лікування в перериванні механізму інвазії велику роль відіграють гігієнічні заходи.
- Аскаридоз — антропонозний геогельмінтоз, спричинюваний Ascaris lumbricoides, який у ранній фазі характеризується розвитком алергійних реакцій, у пізній — порушенням функції травного каналу.
- Основним напрямом діагностики аскаридозу є мікроскопічне дослідження випорожнень із використанням методів збагачення. Для дегельмінтизації застосовують піперазину адипінат, левамізол, пірантел, мебендазол, альбендазол.
- Трихоцефальоз — геогельмінтоз людини, спричинюваний Trichicephalus trichiuius, який характеризується хронічним перебігом із переважним ураженням клубової і сліпої кишки, порушенням функції кишок, анемією та астенією.
- Трихінельоз — біогельмінтоз, спричинюваний різними підвидами виду Trichinella spiralis, який характеризується гострим перебігом, гарячкою, мінливими набряками, особливо обличчя, міалгіями і вираженими алергійними проявами.
- Діагностика трихінельозу є переважно клініко-епідеміологічною; характерна ознака — еозинофілія. Використовують також дослідження біоптатів, серологічні методи. У лікуванні окрім мебендазолу й альбендазолу застосовують дезінтоксикаційну терапію, протиалергійні засоби, у тяжких випадках — ГКС.
- Стронгілоїдоз — гельмінтоз, спричинюваний гельмінтами роду Strongyloides, переважно Strongyloides stercoralis, який характеризується хронічним перебігом із переважним алергійним ураженням шкіри і диспепсичними розладами; при імунодефіцитах набуває злоякісного генералізованого характеру.
- Специфічна діагностика стронгілоїдозу полягає у виявленні личинок у дуоденальному вмісті й випорожненнях, іноді в мокротинні, за допомогою спеціальних методик; також використовують ІФА крові. Для лікування призначають повторні курси мебендазолу або альбендазолу.
- Токсокароз — зоонозна інвазія, спричинювана в людини личинковими стадіями гельмінтів-токсокар, переважно собачої (Toxocara canis), зрідка котячої (Toxocara cati), яка характеризується ураженням печінки, серця, очей, головного мозку.
- Специфічна діагностика токсокарозу ґрунтується на виявленні личинок токсокар в операційному матеріалі, зрідка — у біоптатах печінки. Провідним методом діагностики є ІФА. Лікування проводять за допомогою мебендазолу чи альбендазолу.
- У світі серед гельмінтів, які спричинюють діарею мандрівників, велике значення надають представникам родини Ancylostomatidae. Для анкілостомідозів характерне поєднання ознак дуоденіту з наявністю постгеморагічної залізодефіцитної анемії.
- Філяріози, які передаються трансмісивно, поділяють на такі групи: шкірні (онхоцеркоз, лоаоз, мансонельоз, спричинений Mansonella streptocerca); лімфатичні (вухереріоз, малайський і тиморський бругіози); з ураженнями порожнин тіла (мансонельози, спричинені Mansonella perstans і Mansonella ozzardi). Для лімфатичних філяріозів характерні лімфаденіт із ретроградним лімфангітом, спленомегалія, гарячка, тропічна легенева еозинофілія, виражений хронічний лімфостаз. При шкірних філяріозах утворюються шкірні вузли, з'являються свербіж, кропив'янка, вогнища запалення шкіри, абсцеси лімфатичних вузлів. Діагностика філяріозів ґрунтується на виявленні мікрофілярій (у крові, сечі, шкірі, лімфатичних вузлах, органі зору тощо), проведенні ІФА з виявленням різних класів антитіл. Для лікування застосовують альбендазол.
- До нематодозів, що можуть уражати жителів України, належить анізакідоз, спричинюваний личинками гельмінтів родини Anisakidae, який характеризується ураженням переважно стінок шлунка і проксимальних відділів тонкої кишки. Діагноз установлюють за результатами біопсії. Лікування таке саме, як при стронгілоїдозі. При дирофіляріозі, спричиненому гельмінтами, що належать до роду Dirofilaria, зараження відбувається лише при укусі кровосисних комах. Захворювання проявляється утворенням підшкірних вузлів або гранульом у легенях. Діагностику проводять за допомогою морфологічного дослідження операційного матеріалу. Лікування хірургічне з додаванням альбендазолу.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть основні характеристики нематодозів.
2. Перелічіть методи діагностики нематодозів.
3. Укажіть препарати для лікування нематодозів, основні напрями їх профілактики.
4. Які особливості життєвого циклу гостриків?

5. За допомогою яких методів проводять клінічну і лабораторну діагностику ентеробіозу?
6. Назвіть лікувальні та гігієнічні заходи при ентеробіозі.
7. Які особливості життєвого циклу аскарид?
8. Укажіть клінічні особливості, можливі ускладнення, методи лабораторної діагностики аскаридозу.
9. Опишіть схеми лікування аскаридозу.
10. Які особливості життєвого циклу волосоголовця?
11. Укажіть клінічні особливості, методи лабораторної діагностики і лікування трихоцефальозу.
12. Які особливості життєвого циклу трихінел?
13. Укажіть методи клінічної і лабораторної діагностики трихінельозу, особливості лікування.
14. Які особливості життєвого циклу кишкової вугриці?
15. Назвіть методи лабораторної діагностики стронгілоїдозу, особливості лікування.
16. Які особливості епідеміології та патогенезу токсокарозу?
17. Назвіть особливості діагностики і лікування токсокарозу.
18. Дайте характеристику анкілостомідозам.
19. Дайте характеристику філяріозам.
20. Дайте характеристику анізакіозу і дирофіляріозу.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **До основних характеристик нематодозів не включене таке твердження:**
   A. Збудники мають пласке тіло
   B. Можливий геогельмінтний цикл розвитку
   C. Можливий біогельмінтний цикл розвитку
   D. Збудники мають кругле тіло
   E. Для лікування можна застосовувати альбендазол
2. **До нематодозів не належить:**
   A. Токсокароз
   B. Стронгілоїдоз
   C. Теніоз
   D. Аскаридоз
   E. Трихінельоз
3. **Для лікування нематодозів не використовують:**
   A. Мебендазол
   B. Ністатин
   C. Альбендазол
   D. Івермектин
   E. Пірантел.
4. **Для ентеробіозу неправильним є таке твердження:**
   A. Для переривання автоінвазії необхідно застосовувати гігієнічні заходи
   B. Характерним є свербіж періанальної ділянки
   C. Найбільша захворюваність реєструється серед дітей
   D. Інвазію серед людей поширюють кровосисні комахи
   E. Самиці гостриків є факультативними гематофагами
5. **Яке твердження не є правильним для аскаридозу?**
   A. Дорослі аскариди живуть у тонкій кишці
   B. Для лікування можна використовувати мебендазол
   C. Належить до геогельмінтів
   D. Ускладненням може бути обтураційна кишкова непрохідність
   E. Належить до біогельмінтів
6. **Для трихоцефальозу не є правильним таке твердження:**
   A. Належить до геогельмінтів
   B. Волосоголовець паразитує у шлунку
   C. Волосоголовець паразитує зазвичай у сліпій кишці
   D. Проявом тяжкого перебігу є анемія
   E. Гельмінт у людини живе до 5—7 років
7. **Яке твердження не є правильним для трихінельозу?**
   A. Основні клінічні прояви зумовлюють личинки, що мігрують в організмі
   B. Належить до біогельмінтів
   C. Характерні міалгії
   D. Характерні набряки обличчя
   E. Належить до геогельмінтів
8. **Для стронгілоїдозу неправильним є таке твердження:**
   A. Зараження відбувається перкутанно
   B. Діагностика ґрунтується на виявленні яєць гельмінта у випорожненнях
   C. Є ВІЛ-індикаторним захворюванням
   D. Одним із основних проявів є діарея
   E. Характерна атрофія слизової оболонки кишки
9. **Яке твердження не є характерним для токсокарозу?**
   A. Людина — джерело інвазії
   B. Собака — джерело інвазії
   C. Частим проявом є гранульоматоз печінки

D. Можливий гранульоматоз легень

E. Для діагностики використовують ІФА

**10. До поширених нематодозів світу не належать:**

A. Аскаридоз

B. Ентеробіоз

C. Анкілостомідози

D. Філяріози

E. Шистосомози

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — A; **2** — C; **3** — B; **4** — D; **5** — E; **6** — B; **7** — E; **8** — B; **9** — A; **10** — E.

# Гельмінтози, спричинені стьожковими, або стрічковими, червами (цестодози)

До цестод належать гельмінти, які:

- мають стрічкоподібну форму, а тіло гельмінта складається із тісно пов'язаних між собою сегментів (проглотид). Ці проглотиди об'єднані в ланцюжок (стробілу) і прикріплені до головки (сколекса). Найдальше розміщені від сколекса проглотиди, які містять матку, переповнену яйцями, здатні відділятися від стробіли і виходити із ануса в зовнішнє середовище (окрім дифілоботрид);
- у статевозрілій стадії живуть у кишках і фіксуються до слизової оболонки за допомогою спеціального ротового апарату (присоски, борозни та хоботки);
- не мають кишкової трубки. Харчування відбувається всією поверхнею за допомогою мікроворсинок, що покривають стробілу ззовні; усередині тіла гельмінта є ферменти, які перетравлюють усмоктані з кишок хазяїна речовини. Екскреція відбувається за допомогою складної системи збиральних трубок;
- не мають порожнини тіла, внутрішні органи розташовані в пухкій клітинній паренхімі; нервова система складається з головного сколексного вузла і поздовжніх нервових стовбурів;
- є гермафродитами, що запліднюються або перехресно (між сусідніми проглотидами), або в одній проглотиді, де є обидва статеві апарати.

У цьому розділі викладено відомості про ті цестодози, які трапляються в Україні.

## Теніози

Під такою назвою і кодом B68 у МКХ-10 поєднують дві паразитарні інвазії: зумовлені бичачим ціп'яком (***теніаринхоз***) і свинячим ціп'яком (***теніоз***). Зазвичай зараження людини відбувається під час вживання сирого м'яса або м'ясних продуктів, інвазованих фінами, при цьому людина є остаточним хазяїном цих інвазій. Ураження людини проміжними формами — цистицерками, яке можливе при інвазії, спричиненій свинячим ціп'яком, вирізняють окремо як цистицеркоз під кодом B69.

## Інвазія, спричинена бичачим ціп'яком (теніаринхоз)

Теніаринхоз (лат. *taeniarhynchosis* або *taeniasis saginata*, англ. *beef tapeworm infection*) — пероральний біогельмінтоз, спричинюваний бичачим (воловим, неозброєним) ціп'яком, який характеризується самостійним виходом проглотид із кишок і розладами з боку травного каналу.

**ВСТУП**

Теніаринхоз поширений повсюдно, найбільше — у країнах Африки, Близького Сходу, Південної Азії, Південної Америки. В Україні трапляється нечасто.

**ЕТІОЛОГІЯ**

Збудник Taenia saginata (Taeniarhynchus saginatus) належить до роду Taenia, класу Cestoidea, типу Plathelminthes і є великим стрічковим гельмінтом завдовжки до 6—10 м. Це ще один із трьох гельмінтів людини в Україні, який може бути поміченим самим інвазованим. Назва T. saginatus складається із комбінації грецьких слів *tainia* — стрічка, *rhynchus* — морда, *saginatis* — провислий. Сколекс гельмінта має 4 присоски (неозброєний ціп'як), стробіла складається з великої кількості (1000 і більше) проглотид. Зрілі проглотиди за забарвленістю і формою нагадують домашню локшину, завдовжки до 2 см, завширшки до 0,5 см, містять понад 140 тис. яєць. Яйця кругло-овальної форми, усередині знаходиться зародок (онкосфера).

Розвиток бичачого ціп'яка відбувається зі зміною хазяїнів. Остаточний хазяїн — людина, проміжний — велика рогата худоба. При паразитуванні дорослих особин гельмінта у кишках людини проглотиди, що відокремилися від стробіли ціп'яка, активно виповзають у зовнішнє середовище і здатні пересуватися на великі відстані; при висиханні вони виділяють яйця і контамінують ними рослини. Така активність проглотид необхідна гельмінту, тому що подальший розвиток здійснюється в організмі травоїдних тварин. Виділення проглотид із кишок людини відбувається вже через 2,5—4 міс. від моменту її зараження. У яйцях за цей період дозріває зародок. Разом із травою проглотиди або вже їх яйця заковтуються і потрапляють у травний канал великої рогатої худоби, де внаслідок дії грубої травної поверхні трикамерного шлунка та його соку вони, урешті-решт, розкриваються, а з них виходять зародки, які за допомогою гачків проникають у капіляри стінки дванадцятипалої кишки і течією крові розносяться по організму. Більшість зародків осідає в міжм'язовій сполучній тканині, де

вони перетворюються на фіни (цистицерк) — личинку, що містить лише 1 сколекс. Фіни зберігають інвазійність у тканинах великої рогатої худоби протягом 6—9 міс.

У разі потрапляння фін у травний канал людини паразит прикріплюється за допомогою присосок до слизової оболонки проксимального відділу тонкої кишки, і починається формування проглотид. Бичачий ціп'як може паразитувати в організмі людини кілька десятків років.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерело інвазії — людина, яка є єдиним остаточним хазяїном. Від нього опосередковано відбувається зараження проміжного хазяїна — великої рогатої худоби. Безпосереднє зараження здорових людей від інвазованої людини не описано.

Механізм зараження — пероральний, шлях передачі — аліментарний. Зараження людини відбувається при вживанні інвазованої фінами сирої яловичини або м'ясних продуктів, приготовлених із порушеннями технології кулінарної обробки.

Максимум зараження в Україні припадає на осінні й зимові місяці, коли відбувається традиційний масовий забій скота. Захворюваність сільського населення в 3 рази вища, ніж міського, понад 80 % хворих становлять дорослі. Стан імунітету після дегельмінтизації або природного звільнення від гельмінта не вивчений.

## ПАТОГЕНЕЗ

Розвиток патологічних проявів при інвазії бичачим ціп'яком зумовлений комплексним впливом паразита на організм хворого. Присоски сколекса неозброєного ціп'яка пошкоджують слизову оболонку кишок і порушують кровопостачання. Зрідка сколекс може змінювати місце своєї первинної локалізації в кишках. Активні скорочення м'язів тіла ціп'яка подразнюють механорецептори кишкової стінки, що призводить до тонічних скорочень її м'язів і, як наслідок, виникає нападоподібний біль у різних ділянках живота. Додатковим фактором механічного впливу є активність проглотид, які відділилися і можуть спричиняти больовий синдром. Комплексне хіміко-механічне подразнення рецепторів безпосередньо паразитом і продуктами його обміну спричинює відповідні реакції з боку різних органів і систем: кишкової стінки, печінки, слизової оболонки шлунка, кровотворних органів. Інтенсивне споживання паразитом харчових речовин у процесі росту і розвитку призводить до булімії, дефіциту цінних харчових компонентів, схуднення. Продукти метаболізму гельмінта справляють сенсибілізувальну дію на організм хворого. При зворотному випадковому потраплянні проглотид у шлунок людини яйця не вивільняються через недостатню кількість факторів травлення для порушення цілості стінки проглотиди. З цієї само причини із яєць бичачого ціп'яка, заковтнутих випадково, не можуть вивільнитися онкосфери. Через це випадки паразитування проміжних форм бичачого ціп'яка в людини не описані.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 виділяють інвазію, спричинену Taenia saginata, під кодом B68.1. Досить часто вона може проявлятися лише виділенням проглотид гельмінта під час дефекації або самостійним активним виходом їх із ануса. Співвідношення проглотид, що активно й пасивно виділяються, у різних хворих становить від 1 : 3 до 1 : 8. Активний вихід проглотид іноді не супроводжується об'єктивними проявами, хоча частіше інвазовані особи відчувають свербіж, відчуття повзання у періанальній ділянці. Часто це відбувається вночі або вранці, тому інколи хворі виявляють проглотиди, які активно розповзаються по постільній білизні, ліжку, кімнаті, що створює ще й психологічні проблеми у пацієнтів. Проглотиди можуть виповзати в разі посилення перистальтики кишок із будь-яких причин, зокрема під час ходіння, фізичної діяльності тощо.

У клінічно виражених випадках на початку інвазії хворого може турбувати булімія, яка супроводжується певним схудненням. Згодом з'являються загальна слабість, печія, нудота, важкість у надчеревній ділянці, біль у животі різної інтенсивності, рідше — збільшення язика, поява на ньому тріщин. Іноді спостерігають шкірні алергійні прояви. У частини хворих розвивається астеноневротичний синдром — запаморочення, головний біль, розлади сну. При тривалій інвазії може виникати нормохромна анемія з відповідними клінічними симптомами (серцебиття, задишка, запаморочення, шум у вухах тощо).

## УСКЛАДНЕННЯ

При закручуванні протяжної стробіли у кишках можливий розвиток механічної кишкової непрохідності, у місці прикріплення сколекса — прорив кишкової стінки, виникнення перитоніту. Активне повзання проглотид усередині кишок може призвести до апендициту, холангіту, панкреатиту.

## ДІАГНОСТИКА

У загальному аналізі крові не завжди виявляють помірну еозинофілію, анемію. Нерідко дорослого бичачого ціп'яка можна виявити під час рентгенологічного дослідження із проходженням барію сульфату по кишках людини. Виявлення факту активного виповзання великих проглотид є характерною ознакою теніаринхозу.

*Специфічна діагностика* ґрунтується на результатах морфологічного дослідження проглотид. Особливо це потрібно в разі пасивного виділення проглотид із випорожненнями, тому що воно можливе при інвазії різними ціп'яками. Яйця бичачого ціп'яка морфологічно не відрізняються від яєць свинячого ціп'яка, тому виявлення лише яєць теніїд у калі потребує подальшого пошуку проглотид та їх ідентифікації.

## ЛІКУВАННЯ

Дегельмінтизацію проводять у стаціонарі. Препаратом вибору є празиквантел, який призначають пі-

ля добового обмеження кількості грубої їжі, багатої на клітковину. Дозу визначають із розрахунку 0,025–0,04 г/кг маси тіла і поділяють на 2 вживання з інтервалом 4–6 год. Контролюють ефективність проведеного лікування через 5 і 6 міс. Інші антигельмінтні засоби (паромоміцин, ніклозамід), які використовують у розвинених країнах, на сьогодні в Україні не зареєстровані.

### ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика включає медико-санітарні (виявлення осіб, інвазованих бичачим ціп'яком, їх дегельмінтизація, проведення санітарно-гігієнічних заходів, спрямованих на запобігання забрудненню навколишнього середовища випорожненнями хворих на теніаринхоз) і ветеринарні (проведення ветеринарної експертизи на м'ясокомбінатах, продовольчих ринках) заходи. У разі виявлення великої кількості фін у зрізах яловичини м'ясо утилізують, при невеликій кількості — знешкоджують шляхом заморожування. Дотримання технології приготування м'ясних продуктів запобігає зараженню T. saginata. Знешкодження фін (загибель цистицерків) у м'ясі настає за температури 56 °С протягом 5 хв. Охолодження й соління впродовж тривалого часу або заморожування за температури -10 °С протягом 9 днів також призводять до загибелі цистицерків.

## *Інвазія, спричинена свинячим ціп'яком (теніоз)*

Теніоз (лат. *taeniosis*, англ. *taeniasis*, *pig tapeworm infection*) — біогельмінтоз, спричинюваний паразитуванням у тонкій кишці людини статевозрілої стадії свинячого (озброєного) ціп'яка, який проявляється кишковими розладами. У людини можуть паразитувати проміжні форми цього гельмінта, які спричинюють цистицеркоз; це захворювання описано в окремому розділі.

### ВСТУП

Поширений теніоз повсюдно, окрім Австралії та деяких островів Океанії. Найвищу захворюваність реєструють в Індії, Північному Китаї, Африці й Південній Америці, що певним чином відображає відповідні харчові вподобання і релігійні заборони. В Україні гельмінтоз нечасто трапляється в різних регіонах.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудник Taenia solium належить до роду Taenia, родини Taeniidae, класу Cestoidea, типу Plathelminthes. Назва гельмінта утворена комбінацією латинських слів *taenia* — стрічка, *solium* — сидіння (застаріла назва "солітер"). Гельмінт завдовжки 1,5–2 м складається із великої кількості проглотид (від 800 до 1000). Невеликий сколекс має 4 хрестоподібно розташовані присоски і хоботок, на якому розміщується подвійна "корона" із 22–32 гачків. Зріла проглотида не має активної рухливості, заповнена маткою, що містить до 50 тис. яєць. Яйця майже не відрізняються від яєць бичачого ціп'яка і містять цілком сформований інвазійний зародок (онкосферу).

Розвиток свинячого ціп'яка відбувається зі зміною хазяїнів. Основний хазяїн — людина, у тонкій кишці якої паразитує статевозріла форма гельмінта. В організмі проміжного хазяїна (свині, рідше — собаки, кішки, вівці, людина) зародки виходять із яєць, проникають у кишкову стінку і гематогенним шляхом розносяться по всьому організму. Через 24–72 год онкосфери осідають переважно в міжм'язовій сполучній тканині, де через 2 міс. перетворюються на фіни (цистицерки). Цистицерки зберігають життєздатність до 5 років.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерело інвазії — хвора людина, що виділяє із випорожненнями проглотиди, що не мають самостійної рухливості, та яйця гельмінта. Забруднення ними навколишнього середовища призводить до зараження проміжних хазяїв. Свині заражаються внаслідок копрофагії та всеїдності.

Механізм зараження — пероральний, шлях передачі — аліментарний. Люди інфікуються при вживанні в їжу недостатньо термічно обробленого м'яса свиней, рідше — диких кабанів. Найбільшу небезпеку становить свинина, що не пройшла ветеринарний контроль.

Сприйнятливість дуже висока, сільські жителі хворіють частіше. В Україні підвищення рівня захворюваності відбувається, як і при теніаринхозі, в осінньо-зимовий період. Імунітет не з'ясований.

### ПАТОГЕНЕЗ

Після вживання фінозної свинини цистицерки перетворюються на дорослих паразитів у кишках людини. Під дією травного соку й жовчі відбувається розплавлення оболонок, сколекс ціп'яка за допомогою присосок і гачків досить міцно прикріплюється до слизової оболонки кишок. Зміна його локалізації, як при теніаринхозі, не відбувається. Паразит починає рости, формуючи стробілу із проглотидами, і через 2–2,5 місяця досягає своєї зрілості й виділяє із випорожненнями окремі проглотиди, але частіше шматки стробіли (часто по 5–6 проглотид одразу) та яйця. Провідну роль у патологічному процесі відіграють токсико-алергійні реакції, механічне подразнення слизової оболонки присосками й гачками, поглинання гельмінтами поживних речовин хазяїна.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють інвазію, спричинену Taenia solium, під кодом B68.0. При теніозі клінічні прояви нерідко відсутні, а інвазія проявляється лише тим, що хворі періодично спостерігають у випорожненнях шматки стробіли або окремі проглотиди. Активне виповзання проглотид із кишок, як при теніаринхозі, не відбувається. У клінічно виражених випадках з'являються порушення функції кишок, нудота, блювання, біль у животі, загальна слабість, запаморочення, періодичний головний біль, розлади

сну, зменшення маси тіла. Іноді теніоз супроводжується ознаками гіпохромної анемії.

### УСКЛАДНЕННЯ

Зрідка можуть розвиватися механічна кишкова непрохідність, прободіння кишок, перитоніт. Одним із головних ускладнень вважають цистицеркоз.

### ДІАГНОСТИКА

Зміни в загальному аналізі крові можуть бути такими ж, як при теніаринхозі. Так само під час рентгенологічного дослідження кишок можна виявити свинячий ціп'як. Основним методом діагностики є виявлення у випорожненнях і подальше мікроскопічне дослідження проглотид.

### ЛІКУВАННЯ

Лікування нині проводять так само, як і при теніаринхозі. Під час лікування потрібно призначати протиблювотні засоби, щоб запобігти можливому розвитку цистицеркозу через антиперистальтичне потрапляння яєць до шлунка внаслідок можливої побічної дії препаратів.

### ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика така сама, як і при теніаринхозі; ветеринарні заходи спрямовані на виявлення фінозної свинини.

## *Цистицеркоз*

Цистицеркоз (лат. *cycticercosis*) — біогельмінтоз, який розвивається при паразитуванні в тканинах людини личинкової стадії гельмінта T. solium — цистицерка (фіни; Cycticercus cellulosae) і характеризується утворенням патологічних вогнищ у ЦНС, м'язах, серці, органі зору та ін.

### ВСТУП

Цистицеркоз належить до найпоширеніших паразитарних неврологічних захворювань людини. Хоча достовірна інформація відсутня, відомо, що ця інвазія як ендемічна, реєструється на всіх континентах, за винятком Австралії, але й там її виявляють в іммігрантів. Цистицеркоз значно поширений у Латинській Америці від Мексики до Чилі. У Північній Америці захворювання трапляється рідко, але в останнє десятиліття його все частіше реєструють серед іммігрантів. Осередки цистицеркозу є в Китаї, Індії, Пакистані, на Філіппінах і в Індонезії, спорадичні випадки виявляють на Африканському континенті. Нині цистицеркоз рідко спостерігається в Європі й, зокрема, в Україні.

### ЕТІОЛОГІЯ

Див. Теніоз.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Хвора на теніоз людина є заразною для оточення через можливість виділення зрілих яєць у навколишнє середовище, що може призводити до інфікування здорових людей. Механізм зараження — фекально-оральний. Безпосередньо інвазування відбувається аліментарним шляхом (уживання продуктів харчування або води, контамінованої випорожненнями, що містять яйця T. solium). Поряд із фекальним забрудненням певну роль у поширенні яєць відіграють мухи, які залишають їх на продуктах і об'єктах довкілля. В останньому випадку реалізується побутовий шлях зараження цистицеркозом. Рідко спостерігається автоінвазія — за наявності у хворого теніозу й у разі закидання зрілих проглотид із кишок у шлунок при зворотній перистальтиці. У цій ситуації можливий одночасний перебіг теніозу й цистицеркозу. Хворі тільки на цистицеркоз не становлять епідемічної небезпеки.

### ПАТОГЕНЕЗ

Проковтнуті яйця під дією шлункового соку звільняються від оболонки; уже у дванадцятипалій кишці онкосфери проникають у лімфатичні й мезентеріальні судини, по яких розносяться в різні органи, уражуючи ЦНС, скелетні м'язи, серце, очі, ротову порожнину і підшкірну клітковину. Протягом 2—3 міс. онкосфери перетворюються на цистицерки. Розвиваючись у різних тканинах, цистицерки спричиняють хронічну лімфоцитну і гранульоматозну реакцію, утворюють фіброзну капсулу, навколо якої скупчуються нейтрофіли, еозинофіли, а пізніше — лімфоцити, плазматичні й гігантські клітини. У мозку цисти оточені "стінкою" з нейроглії, яка пізніше зазнає дегенеративних змін і має вигляд безбарвного кільця, що відмежовує цисту від нормальної тканини мозку. Поверхнево розташовані цисти можуть зберігатися протягом 20 років. У м'язах і деяких м'яких тканинах стінка цист стає зморшкуватою і після кальцифікації набуває веретеноподібної форми, однак у мозку вони зберігають овальну чи сферичну форму. Цисти, що гинуть, оточені зоною гострого запалення з руйнуванням тканини. Загиблі цисти можуть розпадатися або залишаються in situ і згодом кальцифікуються (це відбувається після 3 років, а в мозку — після 4—6 років паразитування).

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють:

B.69 Цистицеркоз, спричинений личинковою формою Taenia solium

| | |
|---|---|
| B69.0 | Цистицеркоз ЦНС |
| B69.1 | Цистицеркоз ока |
| B69.8 | Цистицеркоз іншої локалізації |
| B69.9 | Цистицеркоз, неуточнений |

Клінічні симптоми розвиваються через 60 днів — 30 років (у середньому — через 5 років) після зараження. Відомо, що мозок уражується в 60 % випадків. Будь-яка ділянка нервової системи може бути залучена в патологічний процес, симптоми виникають у

50 % хворих. Звичайними проявами є епілептиформні напади, підвищений внутрішньочерепний тиск, параліч. Можливість розвитку нейроцистицеркозу слід мати на увазі у будь-якої людини, яка страждає від нападів і проживає в ендемічному щодо цистицеркозу регіоні. Хоча множинні цисти трапляються у понад 50 % хворих, клінічно виражений нейроцистицеркоз за локалізацією цист можна умовно поділити на чотири основні групи: 1) у речовині мозку; 2) в оболонах мозку; 3) у шлуночках мозку; 4) у спинному мозку. Нейроцистицеркоз також може проявлятися розвитком інфаркту мозку, диплопії, деменції, психозу Корсакова, хвороби Паркінсона, гемісенсорного дефіциту, мозочкового синдрому, шизофренії, маніакально-депресивного психозу, дизартрії, синдрому Броун-Секара та ін. У дітей початком клінічних проявів може бути гострий енцефаліт. Особливо швидко прогресує так звана рацемозна менінгобазальна локалізація — при цьому групи цист обвивають подібно виноградним лозам базальні цистерни, призводячи до розвитку гідроцефалії та деменції.

Ураження очей пов'язані з розвитком цистицерків у передній камері ока або в камері склистого тіла. У разі прикріплення їх до тканин під сітківкою виникають набряк диска зорового нерва, геморагії і васкуліт. Локалізація личинок гельмінта в камері склистого тіла може супроводжуватися помутнінням, хоріоретинітом, відшаруванням сітківки. Сльозові залози і повіки також можуть залучатися у патологічний процес.

Майже всі органи можуть уражуватися при цистицеркозі, симптоми залежать від кількості та локалізації цист. Досить часто з'являються невеликі підшкірні вузли або внутрішньом'язові набряки, також може розвиватися міозит.

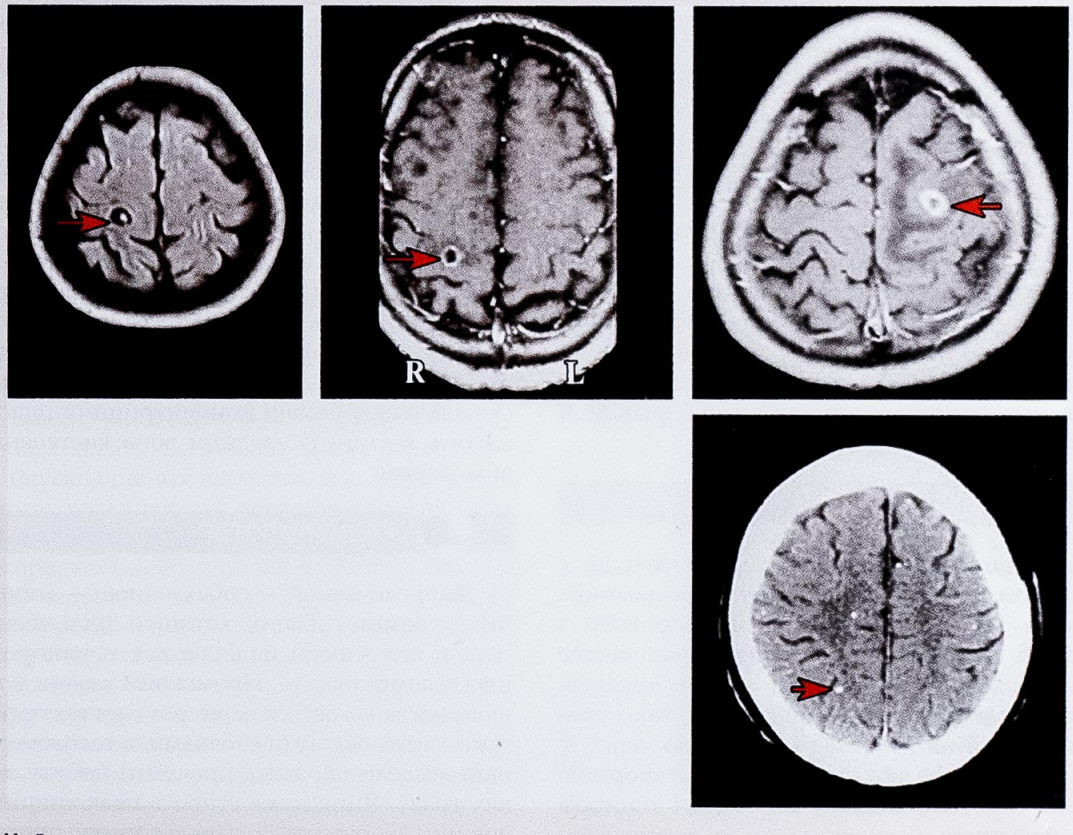
## УСКЛАДНЕННЯ

За відсутності неврологічних симптомів цистицеркоз має доброякісний перебіг. Звичайними причинами смерті є епілептичний статус, наслідки внутрішньочерепної гіпертензії. Пізні прояви цистицеркозу можна вважати ускладненнями.

## ДІАГНОСТИКА

Важливе значення для діагностики захворювання має факт відвідування ендемічних регіонів. За підозри на цистицеркоз усе тіло слід ретельно пропальпувати для виявлення підшкірних і внутрішньом'язових вузлів.

Рентгенологічно при нейроцистицеркозі виявляють множинні еліпсоподібні внутрішньочерепні кальцифікати різних розмірів, іноді аж до 7 см у діаметрі (мал. 16). Однак кальцифікація відбувається не раніше ніж через 3 роки після зараження, здебільшого ще пізніше — через 10 років, але 97 % хворих на цей час уже мають кальцифікати у скелетних м'язах. За допомогою КТ, МРТ можна виявити некальцифіковані кісти, тому вони слугують діагностичними методами вибору, які натепер адекватно замінили ті нерідко складні методи (ангіографія, ізотопне сканування, пневмоенцефалографія, вентрикулографія, мієлографія), що їх колись широко використовували




**Мал. 16.** **Нейроцистицеркоз**

для діагностики цистицеркозу. При нейроцистицеркозі відзначають підвищення тиску спинномозкової рідини, плеоцитоз (5—500 клітин і більше в 1 мкл) із переважанням лімфоцитів або еозинофілів, зростання рівня загального білка та імуноглобулінів. Низький рівень останніх свідчить про несприятливий прогноз. Цистицеркоз очей виявляють під час планового офтальмологічного обстеження.

*Специфічна діагностика.* Нерідко для встановлення остаточного діагнозу цистицеркозу необхідні біопсія і гістологічне дослідження кіст, які в разі підшкірної локалізації видаляють під місцевою анестезією. Вилучений пухирець, наповнений опалесцентною рідиною, містить сколекс. Якщо паразит живий, він може випинати головку і шийку; цей процес можна стимулювати зануренням у теплий ізотонічний розчин натрію хлориду. Під час дослідження випорожнень іноді виявляють яйця теніїд або проглотиди, що непрямо вказують на можливість цистицеркозу при встановленому теніозі. Останніми роками підвищилися чутливість і специфічність серологічних методів (РЗК, РНГА, ІФА), але для виключення можливих перехресних реакцій з іншими гельмінтами потрібно проводити дослідження крові разом зі спинномозковою рідиною і слиною. У розвинених країнах для діагностики теніозу і цистицеркозу широко використовують імуноблотинг.

## ЛІКУВАННЯ

Празиквантел при нейроцистицеркозі ефективний у дозі 0,05 г/кг на добу протягом 15 днів, у тяжких випадках — 30 днів. Контроль результатів лікування проводять за допомогою КТ або МРТ. Можливе використання альбендазолу від 0,015 г/кг на добу протягом 8 і аж до 30 днів, за необхідності курс терапії можна повторити через 2—3 тиж. При арахноїдиті, васкулітах антигельмінтні препарати поєднують із ГКС. У гострий період цистицеркового енцефаліту призначають протисудомні та симптоматичні препарати, а потім — антигельмінтні засоби.

Однак у деяких випадках показане оперативне втручання. Насамперед воно необхідне у разі різкого підвищення тиску спинномозкової рідини, а також у хворих із підвищеним внутрішньочерепним тиском, якщо це зумовлено наявністю інтравентрикулярних кіст і гідроцефалії, розташуванням цистицерків у ділянці хіазми і виникненням запальної реакції й адгезивного арахноїдиту.

## ПРОФІЛАКТИКА

Основним напрямом профілактичних заходів є санітарна освіта і формування гігієнічних навичок. Профілактику слід спрямовувати на боротьбу з личинковою і статевозрілою стадіями свинячого ціп'яка. Оскільки людина, хвора на теніоз, є джерелом зараження цистицеркозом як людей, так і свиней, а свині, хворі на цистицеркоз, у свою чергу, є джерелом інвазування людини стрічковою формою паразита, то боротьбу із цистицеркозом і теніозом потрібно проводити комплексно — із залученням медичних і ветеринарних служб.

# Ехінококоз

У світовій медичній літературі й МКХ-10 у збірному терміні "ехінококоз" код (B.67) об'єднують два захворювання, спричинювані різними видами гельмінтів роду Echinococcus: гідатидозний ехінококоз, або просто ехінококоз (збудник — личинкова стадія Echinococcus granulosus), і альвеолярний ехінококоз (збудники — личинкові стадії Echinococcus multilocularis, Echinococcus vogeli і Echinococcus oligarthrus). У нашій країні ці інвазії мають традиційні назви "***ехінококоз***" і "***альвеокококоз***", тому й надалі будемо їх використовувати.

Ехінококоз (лат. *echinococcosis*) — біогельмінтоз, спричинюваний личинковою стадією ціп'яка E. granulosus, який характеризується хронічним перебігом із виникненням у печінці, іноді в легенях та інших органах, солітарних або множинних кіст.

## ВСТУП

Ехінококоз поширений у регіонах із розвиненим пасовищним скотарством (Південна Америка, Північна Африка, Австралія, Нова Зеландія, Східна Європа, Закавказзя і Середня Азія). Часто реєструється в Україні. Останніми роками відзначається тенденція до поширення ехінококозу на нові території, на яких раніше цієї інвазії не спостерігали.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник ехінококозу належить до роду Echinococcus, родини Taeniidae, класу Cestoidea, типу Plathelminthes. Життєвий цикл E. granulosus перебігає зі зміною двох хазяїнів. Статевозрілі форми гельмінта (ехінококовий ціп'як) паразитують у тонкій кишці м'ясоїдних тварин — представників родини собачих і котячих. Проміжними хазяїнами ехінокока (ехінококовий міхур) є вівця, буйвіл, верблюд, кінь, північний олень, свиня, деякі сумчасті, білка, заєць, а також людина. Личинкова стадія, що росте, розвивається і живе в організмі людини десятки років, представлена кістою округлої або овальної форми, яка заповнена рідиною. Згодом утворюється ехінококовий міхур — кіста, що містить вторинні (дочірні) і третинні (внучаті) міхурці, в яких, у свою чергу, розміщуються по кілька сколексів. Зовнішня (гіалінова) оболонка кісти складається з безлічі концентричних пластів, що не містять клітин, ізсередини вона вистелена зародковим шаром.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерело інвазії — собаки, іноді — інші представники родини собачих, котячих. Зрілі членики паразита й онкосфери виділяються із випорожненнями інвазованих тварин. Проміжний хазяїн, у тому числі людина, заражається через рот при тактильному контакті з інвазованими собаками, а також через забруднені яйцями паразита предмети побуту, ягоди, землю, траву. Яйця дуже стійкі в навколишньому середовищі, зберігаються навіть узимку протягом 6 міс. Собаки інвазуються ехінококом при поїданні вну-

трішніх органів тварин (проміжних хазяїнів), уражених кістами паразита (наприклад, печінки вівці). Людина — біологічний глухий кут і в поширенні інвазії участі не бере. Ехінококоз є професійною хворобою пастухів, власників нартових собак, стригалів овець, вовна яких буває забруднена яйцями паразита.

## ПАТОГЕНЕЗ

У травному каналі людини з яєць ехінококів вивільняються онкосфери, які проникають у кишкову стінку і по системі ворітної вени потрапляють у печінку, де більшість личинок затримується. Частина личинок через мале коло кровообігу потрапляє в легені, а деякі з них через велике коло кровообігу — у нирки, кістки, головний мозок. Перетворення онкосфери на кісту триває близько 5 міс., до цього часу навколо кісти формується фіброзна капсула. В ураженому органі може розвиватися одна кіста (солітарні ураження) або кілька (множинний ехінококоз), розміри кіст значно варіюють: від 1—5 до 40 см і більше в діаметрі. Ехінококова кіста росте експансивно, зміщуючи і здавлюючи тканини хазяїна, які атрофуються й некротизуються. Сенсибілізувальний вплив чинять паразитарні антигени; особливо він виражений при множинному ехінококозі. Цей процес лежить в основі анафілактичного шоку, що виникає при розриві кісти. Унаслідок розриву первинної кісти вторинні й третинні можуть потрапляти в інші органи і тканини, як це відбувається при метастазуванні злоякісних пухлин.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

До МКХ-10 включено такі форми ехінококозу:

- B67.0 Інвазія печінки, спричинена Echinococcus granulosus
- B67.1 Інвазія легень, спричинена Echinococcus granulosus
- B67.2 Інвазія кісток, спричинена Echinococcus granulosus
- B67.3 Інвазія іншої локалізації і множинний ехінококоз, спричинений Echinococcus granulosus
- B67.4 Інвазія, спричинена Echinococcus granulosus, неуточнена
- B67.8 Ехінококоз печінки, неуточнений
- B67.9 Ехінококоз інших органів та неуточнений

Перші ознаки ехінококозу можуть з'явитися через кілька років і навіть десятиліть після зараження. Хвороба в неускладнених випадках має прихований перебіг і може бути виявлена випадково (під час планової флюорографії, УЗД) або при плановому обстеженні (в осередках) за відсутності клінічних проявів (доклінічна стадія ехінококозу). У клінічно виражених стадіях перебіг ехінококозу залежить від локалізації кіст, їх розмірів і швидкості розвитку, наявності ускладнень, варіантів поєднаного ураження органів, реактивності організму хазяїна. Вагітність, тяжкі інтеркурентні захворювання, імунодефіцитні стани, порушення харчування сприяють більш тяжкому перебігу хвороби, швидкому росту кіст, схильності до розривів і дисемінації збудника. В інвазованих, які не є корінними жителями осередків інвазії, частіше спостерігають тяжкий перебіг захворювання. При локалізації кісти в печінці больовий синдром може бути подібним до такого при холециститі. Хворі скаржаться на зменшення маси тіла, зниження апетиту, печію, відрижку, блювання.

Прояви ехінококозу легень також залежать від локалізації кісти. Навіть невелика кіста, розташована поблизу плеври, рано проявляється больовим синдромом, а при локалізації у бронховому дереві виникають кашель, кровохаркання. Іноді трапляється ехінококоз головного мозку, середостіння, молочної залози, кишок, украй рідко — кісток, підшкірної жирової клітковини.

## УСКЛАДНЕННЯ

Нерідко спостерігають нагноєння кісти, що супроводжуються посиленням болю, гарячкою, гіперлейкоцитозом. Можливі холангіти, розкриття кісти в черевну й плевральну порожнини із розвитком перитоніту, плевриту, бронхо-печінкових, плевро-печінкових нориць. Здавлювання жовчних проток призводить до холестатичної жовтяниці, іноді — до біліарного цирозу печінки. При здавлюванні судин портальної системи виникають ознаки портальної гіпертензії. Ураження легень може ускладнюватися повторними легеневими кровотечами, ССН. Найтяжчим ускладненням є розрив кісти, який супроводжується різким больовим синдромом, виникненням алергійної реакції різного ступеня вираженості, аж до розвитку анафілактичного шоку. Прогноз для життя часто несприятливий.

## ДІАГНОСТИКА

У гемограмі виявляють непостійну еозинофілію (до 15 %), збільшення ШОЕ, під час біохімічного дослідження — диспротеїнемію зі зниженням рівня альбумінів, протромбіну і збільшенням кількості γ-глобулінів, підвищення показників тимолової проби, С-реактивного білка. При множинному ураженні печінки трохи підвищена активність амінотрансфераз, значно зростає активність ЛФ.

Променеві (рентгенологічні, ультразвукові), радіоізотопні (сканування, сцинтиграфія) методи дослідження, особливо КТ і МРТ, дають змогу оцінити локалізацію, поширеність процесу, наявність метастазів. Під час рентгенографії печінки кіста гідатидозного ехінокока може мати вигляд округлого утвору зі щільними, іноді кальцифікованими стінками. У разі піддіафрагмового розташування кісти спостерігають випинання купола діафрагми у вигляді напівкулі (симптом більярдної кулі). Під час рентгенологічного дослідження легень неускладнену ехінококову кісту виявляють як округлу тінь із чіткими контурами. У разі прориву кісти у бронх та її частковому дренуванні видно округлу тінь із рівнем рідини, іноді — двоконтурні стінки як наслідок відшарування хітинової оболонки. Кальцифіковані кісти виявляють у вигляді округлої тіні зі щільною стінкою. УЗД дає можливість виявити ехінококові кісти печінки у вигляді ехонегативних утворів із чіткими контурами, оцінити вміст (наявність перегородок, вторинних і третинних пухирців, суспензії), визначити розміри,

топографію, а також ускладнення (відшарування оболонок кісти, запальна інфільтрація навколо неї та ін.). КТ і МРТ — найінформативніші методи діагностики, за допомогою яких можна виявити вогнища ураження, їх характер, розміри, топографію, наявність ускладнень (розпад, кальцифікація, проростання сусідніх органів, великих судин та ін.).

Лапароскопія має обмежене значення, оскільки при гідатидозному ехінококозі у процесі дослідження можливе порушення цілості стінки кісти з розвитком ускладнень (анафілактична реакція, дисемінація збудника).

*Специфічна діагностика* може включати виявлення фрагментів гельмінтів у мокротинні, дуоденальному вмісті, випорожненнях у разі прориву паразитарних кіст у просвіт порожнистих органів, а також в операційному або секційному матеріалі. Використовують ІФА з дослідженням різного класу антитіл для діагностики інвазії, контролю ефективності лікування й обстеження населення в осередках інвазії.

## ЛІКУВАННЯ

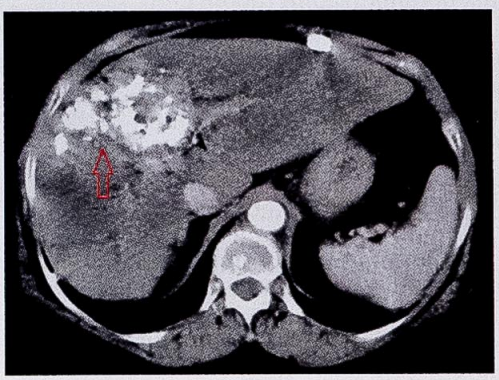
При неускладненому ехінококозі печінки можливе медикаментозне лікування, препаратом вибору є альбендазол. Показаннями до його призначення є: розрив кісти, протирецидивне лікування після видалення кісти, невеликі кісти (до 5 см), у тому числі множинні, наявність протипоказань до оперативного лікування. Альбендазол застосовують у дозі 0,01 г/кг протягом 4 тиж. Протирецидивне лікування передбачає призначення 2—4 курсів з інтервалом 2—4 тиж. В інших випадках терапію проводять протягом 18 міс. і довше (9—10 курсів і більше).

При рецидиві або поширеному процесі показане хірургічне лікування. Одиничну кісту можна вилучити або дренувати під контролем УЗД із уведенням усередину її 95 % розчину етилового спирту з мебендазолом.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика включає такі заходи: ретельне дотримання правил особистої гігієни в разі утримання собак у будинку, під час догляду за тваринами; планову дегельмінтизацію собак, вибракування і знищення інвазованих туш домашніх тварин; планову диспансеризацію контингентів підвищеного ризику в ендемічних зонах. Хворі на ехінококоз після оперативного і/або антигельмінтного лікування залишаються під наглядом КІЗ не менше ніж 5 років. Контрольне обстеження проводять 1—2 рази на рік; воно включає рентгенологічне дослідження легень, УЗД органів черевної порожнини, ІФА.

При ***альвеококозі*** відбувається паразитування багатокамерної кісти, яка первинно майже завжди локалізується в печінці. При розриві альвеококового міхура зрідка можливе вторинне розсіювання по черевній порожнині, інших органах. Особливістю його розвитку є інфільтративний ріст і здатність до метастазування. Загалом альвеококові утвори нагадують злоякісні пухлини метастатичного походження (мал. 17). Джерелом інфекції є представники родини собачих, частіше дикі, які виділяють заповнені яйцями проглотиди в навколишнє середовище. Людина заражається під час полювання, збирання ягід і грибів, у разі вживання контамінованої води, контакту із собаками тощо. У межах України цей гельмінтоз не трапляється, а в Росії значно поширений. Діагностика і лікування такі, як при ехінококозі. Прогноз при цьому гельмінтозі несприятливий.



**Мал. 17.** **Альвеококоз печінки (КТ)**

У МКХ-10 вирізняють підклас "Інші цестодні інвазії", до якого належать гіменолепідози, дипілідіоз, ценуроз.

## *Гіменолепідози*

Гіменолепідоз, спричинюваний карликовим ціп'яком (лат. *hymenolepidosis*, англ. *hymenolepiasis*), — антропонозний контагіозний гельмінтоз, який характеризується переважним ураженням травного каналу. У людській популяції також іноді трапляється гіменолепідоз щурячий (димінутний) — зоонозний гельмінтоз, для якого людина є випадковим хазяїном.

## ВСТУП

Гіменолепідоз, спричинюваний карликовим ціп'яком (далі — гіменолепідоз), є найпоширенішим цестодозом у світі; його реєструють усюди, де живуть люди.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник гіменолепідозу Hymenolepis nana належить до роду Hymenolepis, родини Hymenolepididae, класу Cestoidea, типу Plathelminthes. Це невелика цестода завдовжки 1,5—3 см із маленьким сколексом, що має чотири присоски і короткий хоботок із віночком із 20—24 дрібних гачків. Стробіла ціп'яка складається з тонкої шийки і великої кількості (до 200) проглотид. Зрілі проглотиди відокремлюються від стробіли вже у просвіті кишок, із них вивільняються яйця, які містять онкосферу із 6 гачками.

Життєвий цикл карликового ціп'яка характеризується послідовним розвитком личинкової і дорослої стадій в організмі людини. Таким чином, людина для цього гельмінта є одночасно проміжним й основним хазяїном. Із яйця у тонкій кишці людини вивільняється онкосфера, яка активно проникає у кишкові

ворсинки. Через 5—7 днів із онкосфери розвивається личинка (цистицеркоїд), яка руйнує ворсинку, виходить у просвіт тонкої кишки, прикріплюється до її слизової оболонки і через 14—15 днів перетворюється на дорослого ціп'яка. Тривалість життя статевозрілого гельмінта загалом становить близько 1—2 міс. Однак інвазія може тривати роками внаслідок повторних заражень і/або внутрішньокишкової автоінвазії. Вона спостерігається в осіб з ослабленим імунітетом або інтеркурентними захворюваннями. У цих випадках статевозрілі гельмінти розвиваються з онкосфер, що вийшли із яєць у просвіт кишки і потрапили у кишкові ворсинки.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерело інвазії й основний хазяїн карликового ціп'яка — хвора людина. Однак не виключається можливість розвитку гельмінта і за участю деяких комах (бліх і борошняних жуків) як проміжного хазяїна. Інвазовані особи є безпосередньо небезпечними для оточення.

Механізм зараження — фекально-оральний, шляхи передачі — контактно-побутовий, аліментарний. Факторами передачі є забруднені яйцями гельмінта предмети побуту, іграшки, продукти харчування. У поширенні гіменолепідозу можуть брати участь мухи, які переносять яйця карликового ціп'яка на лапках і в кишках.

Сприйнятливість висока; найвищу захворюваність реєструють у дитячому віці. Імунітет не з'ясований, однак у дорослих клінічні прояви менше виражені, що може бути зумовлене формуванням певного імунітету.

## ПАТОГЕНЕЗ

Провідним патогенетичним чинником є механічне ушкодження слизової оболонки тонкої кишки личинками і статевозрілими гельмінтами. Розвиток личинок призводить до руйнування кишкових ворсинок, дорослі ціп'яки ушкоджують слизову оболонку своїми присосками й гачками в місцях прикріплення. Певну роль відіграють сенсибілізація макроорганізму антигенами гельмінтів, розвиток кишкового дисбіозу і дефіцит вітамінів.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 гіменолепідоз виділяють під кодом B71.0. Прояви захворювання суттєво варіюють, відрізняючись як за наявністю або переважанням певних симптомів, так і за ступенем їх вираженості. У 1/3 хворих спостерігають субклінічний перебіг інвазії. Хворих турбує біль у зоні проєкції тонкої кишки, зниження апетиту, нудота, нестійкі випорожнення, нездужання, слабість, підвищена стомлюваність, дратівливість, головний біль. У разі інтенсивної інвазії зазвичай виникають більш тяжкі прояви: сильний нападоподібний біль у животі, блювання, запаморочення, судомні напади, непритомність, погіршення пам'яті, субфебрилітет, безсоння та ін. Можливі порушення функції печінки, шлунка, кишок; розвиваються загальна астенія, анемія легкого ступеня, еозинофілія. Іноді спостерігають алергійні прояви: висип, свербіж шкіри, вазомоторний риніт.

## УСКЛАДНЕННЯ

Часто розвивається дисбіоз; можливе виникнення мезентеріального лімфаденіту, пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки.

## ДІАГНОСТИКА

Виражених і характерних змін крові при гіменолепідозі зазвичай не виявляють. Іноді спостерігають помірне зниження гемоглобіну і незначну еозинофілію.

*Специфічна діагностика* ґрунтується на результатах прямої паразитоскопії випорожнень. При легкому ступені інвазії застосовують методи збагачення шляхом центрифугування чи флотацією (Фюллеборна, Калантарян). У зв'язку з тим що карликовий ціп'як виділяє яйця періодично, слід рекомендувати триразове обстеження з інтервалом 15—20 днів.

## ЛІКУВАННЯ

Для дегельмінтизації застосовують празиквантел або альбендазол, як і при інших цестодазах. Особливості біології паразита, можливість внутрішньокишкової автоінвазії потребують наполегливого і систематичного лікування, застосування не лише протипаразитарних препаратів, а й симптоматичної терапії (ферменти, вітаміни, пробіотики тощо) разом із комплексом профілактичних заходів.

## ПРОФІЛАКТИКА

Через високий ступінь інфікованості гіменолепідозом дітей саме в дитячих колективах потрібно проводити основну роботу з його профілактики. Насамперед вона має бути спрямована на забезпечення високого санітарного рівня шляхом регулярного вологого прибирання приміщень, туалетів, меблів, щоденного миття іграшок, боротьби з мухами, тарганами, обов'язкового використання індивідуальних горщиків у яслах і дитячих садках, а також формування у дітей і обслугового персоналу необхідних гігієнічних навичок. До найважливіших спеціальних профілактичних заходів належать:

- гельмінтологічне обстеження всіх нових для колективу дітей і прийнятого на роботу в дитячі заклади персоналу;
- планове (не рідше ніж 2 рази на рік) паразитоскопічне обстеження дітей і персоналу дитячих закладів;
- швидка дегельмінтизація виявлених інвазованих осіб.

Спорадичні випадки ***димінутного***, або ***щурячого***, ***гіменолепідозу*** трапляються повсюдно, але вкрай рідко; більшість із них, мабуть, не діагностують. Інвазія належить до біогельмінтозів. Облігатними дефінітивними хазяїнами ціп'яка димінутного є щури та миші, іноді — інші гризуни, факультативними — собаки, мавпи, дуже рідко — людина. Проміжними хазяїнами є близько 30 видів різних комах і багатоніжок (личинки та імаго бліх, тарганів, мучного хрущака, личинки

хлібної молі й борошняної вогнівки та ін.). В організм людини вони потрапляють випадково — при заковтуванні разом із зерном, борошном, пилом, недостатньо пропеченими хлібобулочними виробами.

У більшості випадків захворювання перебігає безсимптомно або у легшій формі, ніж гіменолепідоз, спричинений карликовим ціп'яком. Насамперед це зумовлено відсутністю інвазійних утворів на сколексі ціп'яка димінутного — прикріплення до слизової оболонки кишки відбувається лише за допомогою 4 присосок, без гачків; також не характерна автоінвазія. У тяжких випадках виникають ентерит і порушення функцій нервової системи.

Діагностику і лікування проводять так само, як при зараженні карликовим ціп'яком.

Нечастим захворюванням населення України є зоонозний біогельмінтоз — ***дипілідіоз***, що спричиняється собачим (огірковим або гарбузоподібним) ціп'яком — *dipylidium caninum*. Дозрілі проглотиди гельмінта мають характерну форму огіркового насіння чи декоративного гарбуза, звідси й відповідні назви гельмінта. Кінцеві дозрілі проглотиди повністю зайняті маткою, яка відкривається в обидва боки (цим зумовлена родова назва ціп'яка: *di* — два, *pylidium* — проходи) і заповнена значною кількістю овальних капсул, у кожній з яких міститься від 3 до 30 яєць з онкосферами. Завдяки червонуватому відтінку оболонок яєць зрілі проглотиди мають характерний рожевий колір. Через здатність самостійно рухатися вони активно виповзають з ануса, руйнуються і вивільняють капсули, заповнені яйцями. На відміну від бичачого ціп'яка проглотиди собачого менші та мають відповідне забарвлення. Капсули скупчуються у періанальних складках, потім потрапляють у навколишнє середовище — у підстилку для тварин, на їх шерсть, у щілини підлоги. Життєвий цикл собачого ціп'яка пов'язаний зі зміною двох хазяїнів. Основними хазяїнами є хижі м'ясоїдні тварини: собака, кішка, лисиця, вовк, шакал, песець, єнот та ін. Людина внаслідок випадкової інвазії може стати факультативним хазяїном. В облігатних хазяїнів (собак і кішок) дипілідіоз трапляється у всіх географічних зонах. Серед людей повсюдно в світі реєструють спорадичні випадки. Проміжними хазяїнами є численні ектопаразити остаточних хазяїнів: блохи, волосоїди та ін. Людина рідко заражається при випадковому заковтуванні інвазованих волосоїдів та бліх собак і кішок. Особи, які не мають безпосереднього контакту із тваринами, майже не хворіють, тому що яйця гельмінта дуже нестійкі в навколишньому середовищі.

Патогенез подібний до такого при гіменолепідозі.

У людини дипілідіоз часто перебігає безсимптомно. При інтенсивній інвазії спостерігають неспецифічні розлади з боку травного каналу. Під час активного виповзання проглотид, що може відбуватися в будь-який час доби, хворі скаржаться на свербіж у періанальній ділянці, дратівливість.

Діагностика ґрунтується на виявленні проглотид у свіжих випорожненнях, капсул і яєць цього гельмінта. Лікування проводять одноразово, такими само препаратами, як і при гіменолепідозі.

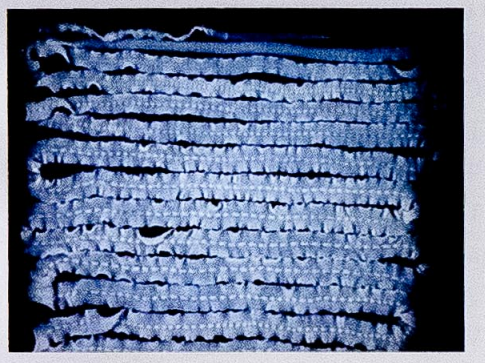
***Ценуроз*** — інвазія, спричинювана проміжними стадіями стрічкових гельмінтів Taenia multiceps, T. serialis, T. brauni, T. glomerata, які є паразитами родини собачих, зокрема собак. Хвороба поширена повсюди у світі. Проміжними хазяїнами слугують вівці та інші копитні. Людина може заразитися при випадковому заковтуванні яєць із контамінованою водою та продуктами харчування, під час контакту із зараженою собакою, в якої яйця гельмінта містяться на шерсті й поверхні язика. Заражені особи не становлять небезпеки для оточення. В організмі інвазованої людини утворюються ценури (великі паразитарні міхури, що всередині містять кілька сколексів). При зараженні T. multiceps вони зазвичай локалізуються в головному і спинному мозку, при інвазії іншими видами — у міжм'язовій сполучній тканині, підшкірній жировій клітковині, черевній або грудній порожнині, очному яблуці.

Ценуроз головного мозку проявляється головним болем, часто нападоподібним, іноді супроводжується блюванням, болем у ділянці шиї, вздовж хребта, загальною слабістю, пітливістю, апатією. Поступово виникають гіперкінези, атаксія, дезорієнтація у часі й просторі, випадки непритомності, парези, епілептиформні напади. Об'єктивно виявляють вогнищеву втрату чутливості, позитивний симптом Керніга, ригідність потиличних м'язів, застійні диски зорових нервів. При локалізації ценур у шлуночках головного мозку розвивається синдром Брунса (напади різкого головного болю, що супроводжуються запамороченням, збліднення або почервонінням шкіри, пітливістю, розладами дихання, брадикардією, нерідко непритомністю, тонічними судомами). У разі локалізації паразита у спинному мозку можливі спастична параплегія, розлади функцій органів малого таза та ін. При ценурозі ока характерними симптомами є біль в очному яблуці, екзофтальм, погіршання або втрата зору, підвищення внутрішньоочного тиску. У разі розташування ценура в підшкірній жировій клітковині, міжм'язовій сполучній тканині вдається пропальпувати пухлиноподібний утвір розміром від 1 до 8 см; дуже рідко такі утвори можуть локалізуватися в черевній або грудній порожнині.

Для діагностики використовують УЗД, КТ і МРТ, іноді морфологічне дослідження операційного або біопсійного матеріалу. Лікування проводять празиквантелом у поєднанні з оперативним втручанням. При ураженні мозку прогноз несприятливий.

***Дифілоботріоз*** — це біогельмінтоз, спричинюваний паразитуванням різних стьожаків, насамперед широкого стьожака Diphyllobothrium latum, рідше D. cordatum, D. dendriticum. Ще щонайменше 6 видів можуть зрідка уражувати людей. У цестод із роду Diphyllobothrium життєвий цикл складніший, ніж у інших стьожкових червів, він включає аж двох проміжних хазяїнів. D. latum — найдовший гельмінт людини, окремі особини сягають 10—12 м (мал. 18). На відміну від інших цестод проглотиди стьожаків від стробіли не відриваються, із них у кишках вивільняються яйця, які забруднюють об'єкти навколишнього середовища, особливо водойми.

Основним джерелом інвазії є люди, рідше — різні рибоїдні тварини. Ці гельмінти живуть в організмі людини десятки років. Розвиток проміжних стадій відбувається в організмі прісноводних проміжних хазяїнів; першими є рачки, наступними — хижі і прохідні лососеві риби, які поїдають цих рачків. Факто-



**Мал. 18.** **Diphillobotrium latum – найдовший гельмінт в організмі людини**

рами передачі інфекції людині слугують сира, недостатньо термічно оброблена або слабо просолена риба, ікра, печінка, яка містить відповідну личинку. В Україні поширення інвазії широким стьожаком трапляється рідко на відміну від Росії. Інші гельмінтні інвазії роду Diphyllobothrium в Україні не трапляються, але поширені у країнах традиційного туризму (Південно-Східна Азія) унаслідок певних смакових уподобань (часте споживання сирої риби).

Головними проявами інвазії у людини вважають ентерит, перніціозну мегалобластну $B_{12}$-фолієводефіцитну анемію, що розвивається внаслідок абсорбції гельмінтом вітаміну $B_{12}$, який надходить із їжею. Хворі скаржаться на діарею, зниження апетиту, загальну слабість, шум у вухах, часті запаморочення, парестезії, неприємні відчуття при споживанні кислої чи солоної їжі, вживанні деяких лікарських препаратів. Іноді спостерігають набряки, симптом ошпареного язика, у пізній стадії — симптом лакованого язика.

Діагностика ґрунтується на виявленні яєць у випорожненнях. Лікування таке саме, як при інших цестодозах; також призначають ціанокобаламін.

***Спарганоз*** — зоонозний біогельмінтоз, що характеризується ураженням внутрішніх органів, підшкірної жирової клітковини, кон'юнктиви очей та інших органів і тканин людини. Збудником спарганозу є личинкова стадія лентеця Spirometra erinaceieuropaei, яку зазвичай називають "спарганум". Статевозріла цестода паразитує в тонкій кишці домашніх і диких м'ясоїдних тварин родини собачих і котячих. Перша личинкова стадія розвивається в рачках, друга — в організмі амфібій, рептилій, ссавців, деяких видів птахів, а також людини. Людина для спарганума є випадковим хазяїном та екологічним глухим кутом. Зараження людини відбувається при заковтуванні з водою циклопів, інвазованих процеркоїдами, а також при вживанні недостатньо термічно обробленого м'яса змій, жаб та інших додаткових і резервуарних хазяїнів. Інший можливий шлях зараження — через ушкоджені шкіру й слизові оболонки, у тому числі через кон'юнктиву ока. Інвазія поширена в Білорусі, Російській Федерації, Японії, Китаї, країнах традиційного туризму Південно-Східної Азії, в Україні подекуди реєструються у диких тварин.

В основі клінічних проявів лежить утворення вузлів у різних органах (найчастіше під кон'юнктивою або в очній ямці), усередині яких міститься личинка. У разі локалізації процесу в мозку можуть спостерігатися епілептиморфні напади, парези, гідроцефалія. При локалізації спарганума під шкірою, у м'язах хворі часто відзначають міграцію вузлів на великі відстані. На місці локалізації вузлів можливі набряки, абсцеси, некрози.

Діагностика ґрунтується на результатах КТ і МРТ, патоморфологічному дослідженні операційного матеріалу; також використовують ІФА. Лікування комбіноване — застосування празиквантелу й оперативне втручання.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Цестодози спричиняють стрічкові гельмінти, що є гермафродитами; їх тіло складається із проглотид, об'єднаних у стробілу й прикріплених до сколекса. Найдальше розміщені від сколекса проглотиди, які містять матку, що заповнена яйцями, здатні відділятися від стробіли і виходити із ануса в навколишнє середовище (окрім дифілоботрид).
- Основним препаратом у лікуванні цестодозів є празиквантел.
- Теніаринхоз — пероральний біогельмінтоз, спричинюваний бичачим ціп'яком, який характеризується самостійним виходом проглотид із кишок і переважним ураженням травного каналу.
- Для діагностики теніаринхозу достатньо виявлення активного виповзання проглотид із кишок. Також досліджують морфологічні ознаки проглотид за допомогою мікроскопії.
- Теніоз — біогельмінтоз, спричинюваний паразитуванням у тонкій кишці людини статевозрілої стадії свинячого ціп'яка, який проявляється кишковими розладами.
- Для діагностики теніозу проводять мікроскопічне дослідження з метою вивчення морфологічних ознак проглотид.
- Цистицеркоз — біогельмінтоз, який розвивається при паразитуванні в тканинах людини личинкової стадії свинячого ціп'яка — цистицерка (фіни; Cycticercus cellulosae) і характеризується утворенням патологічних вогнищ у ЦНС, м'язах, очному яблуці та ін. Основним напрямом діагностики є інструментальне дослідження внутрішніх органів. У лікуванні поєднують оперативне втручання і призначення празиквантелу.
- Ехінококоз — біогельмінтоз, спричинюваний ціп'яком Echinococcus granulosus, який характеризується хронічним перебігом із розвитком личинкової стадії у печінці, іноді — у легенях та інших органах. Вона представлена кістою (або кістами) округлої чи овальної форми, що заповнена рідиною і містить вторинні й третинні пухирці, в яких розміщуються по кілька сколексів. Іноді у людини паразитує личинкова стадія ціп'яка Alveococcus multilocularis, яка спричинює інфільтративне поширення і метастазування. Діагностика цих гельмінтозів ґрунтується на інструментальному дослідженні внутрішніх органів. У лікуванні поєднують оперативне втручання із призначенням альбендазолу.

- Гіменолепідоз, спричинюваний карликовим ціп'яком, — антропонозний контагіозний гельмінтоз, який характеризується переважним ураженням травного каналу; можлива автоінвазія. У людини також іноді трапляється зоонозний гельмінтоз — гіменолепідоз димінутний. Для діагностики використовують мікроскопічне дослідження випорожнень з метою виявити яйця гельмінта.
- У жителів України спорадично можуть траплятися дипілідіоз, ценуроз, дифілоботріоз, спарганоз.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть основні характеристики цестодозів.
2. Опишіть життєвий цикл бичачого ціп'яка, епідеміологічні особливості теніаринхозу.
3. Укажіть клінічні прояви, методи діагностики і лікування теніаринхозу.
4. Опишіть життєвий цикл свинячого ціп'яка, епідеміологію теніозу.
5. Назвіть особливості діагностики і лікування теніозу.
6. Опишіть епідеміологію й особливості клінічного перебігу цистицеркозу.
7. Укажіть методи діагностики і лікування цистицеркозу.
8. Опишіть особливості життєвого циклу гідатидозного ехінокока, епідеміологію ехінококозів.
9. Назвіть особливості діагностики і лікування ехінококозу.
10. Опишіть життєвий цикл карликового ціп'яка, особливості епідеміології гіменолепідозу.
11. Укажіть методи діагностики, лікування і профілактики гіменолепідозу.
12. Назвіть основні ознаки дипілідіозу, ценурозу, дифілоботріозу.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. До характеристики цестод не належить твердження:**

A. Вони є гермафродитами
B. Мають стрічкоподібну стробілу
C. Мають круглий переріз тіла
D. Проглотиди здатні відриватися від стробіли
E. Це найдовші гельмінти людини

**2. До цестодозів не належить:**

A. Дифілоботріоз
B. Спарганоз
C. Ценуроз
D. Дипілідіоз
E. Трихоцефальоз

**3. До цестодозів належить:**

A. Аскаридоз
B. Стронгілоїдоз
C. Ехінококоз
D. Трихоцефальоз
E. Токсокароз

**4. Для теніаринхозу характерно:**

A. Активне виповзання проглотид з відхідника
B. Утворення цистицерків в організмі людини
C. Паразитування неозброєного ціп'яка у товстій кишці
D. Гіпереозинофілія
E. Зараження в разі вживання свинини

**5. Для теніозу характерно:**

A. Паразитування озброєного ціп'яка у товстій кишці
B. Активне виповзання проглотид з відхідника
C. Гіпереозинофілія
D. Зараження в разі вживання свинини
E. Зараження в разі вживання конини

**6. Для цистицеркозу неправильним є таке твердження:**

A. Зараження відбувається внаслідок потрапляння онкосфер гельмінта з їжею
B. Основна локалізація цистицерків — шкіра
C. Для діагностики часто використовують КТ і МРТ
D. Для лікування застосовують празиквантел
E. Можуть виникати ураження очного яблука

**7. При ехінококозі правильним є таке твердження:**

A. Джерело інвазії — собака
B. Джерело інвазії — людина
C. Первинне ураження відбувається тільки в шкірі
D. Характерний папульозний висип на шкірі
E. Із випорожненнями заражена людина виділяє проглотиди

**8. Для гіменолепідозу неправильним є таке твердження:**

A. Джерело інвазії — людина
B. Гельмінт паразитує в товстій кишці
C. Гельмінт паразитує в тонкій кишці
D. У випорожненнях виявляють яйця карликового ціп'яка
E. Характерні розлади травлення

**9. Який препарат застосовують при більшості цестодозів?**

A. Пеніцилін
B. Ністатин

C. Пірантел

D. Мебендазол

E. Празиквантел

**10. Активне виділення великих проглотид, що нагадують домашню локшину, відбувається при:**

A. Теніозі

B. Ехінококозі

C. Теніаринхозі

D. Гіменолепідозі

E. Стронгілоїдозі

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

1 – C; 2 – E; 3 – C; 4 – A; 5 – D; 6 – B; 7 – A; 8 – B; 9 – E; 10 – C.

## Хвороби, спричинені сисунами, або смоктальниками (трематодози)

Ці гельмінти характеризуються:

- відсутністю сегментування;
- листо- або ланцетоподібною формою;
- наявністю двох присосок, що зумовлює ще одну їх загальну назву – двовустеці або двороти;
- гермафродитизмом (окрім шистосом);
- належністю до біогельмінтів – у них складний цикл розвитку, обов'язково із проміжним хазяїном (різні види молюсків), а часто – з додатковим хазяїном (риби, раки, краби).

Згідно з МКХ-10 виділяють "Інші трематодози" під кодом B66, до яких належать: опісторхоз, клонорхоз, дикроцеліоз, фасціольоз та ін.

Провідне значення у структурі захворюваності населення України трематодозами має опісторхоз. У цьому розділі буде схарактеризовано трематодози, які трапляються в Україні або становлять значну міжнародну небезпеку.

### *Опісторхоз*

Опісторхоз (лат. *opisthorchosis*, англ. *opisthorchiasis*) – біогельмінтоз, спричинюваний двовустецями (Opisthorchis felineus і O. viverrini), який характеризується хронічним перебігом із переважним ураженням гепатобіліарної системи і підшлункової залози.

**ВСТУП**

Опісторхоз, спричинюваний O. felineus, часто трапляється серед населення басейнів Обі й Іртиша, Ками, Дніпра; зареєстрований він у басейнах Волги, Дону, Донця, Південної Двіни, Немана. Ареал збудника простягається від басейну Єнісею до західних кордонів Європи, але поширення захворювання у людини має осередковий характер. Найбільший у світі осередок опісторхозу сформувався в Об-Іртишському річковому басейні. Інвазування сільського населення в різних його регіонах варіює від 65 до 95 %, причому нерідко заражені й діти першого року життя. До 14 років ураженість дітей цим гельмінтом сягає 50–60 %, а в дорослих вона становить 100 %. Ступінь інвазії населення опісторхозом визначається етнічними або традиційними особливостями харчування і споживанням сирої, недостатньо термічно обробленої риби. В Україні захворюваність менша через інші смакові вподобання, хоча Дніпровський річковий басейн вважається одним із найбільших осередків. У країнах Південно-Східної Азії (Таїланд, В'єтнам, Лаос) є осередки опісторхозу, спричинюваного O. viverrini.

**ЕТІОЛОГІЯ**

Збудники опісторхозу належать до родини Opisthorchidae, класу Trematoda, типу Plathelminthes. O. felineus (котячий, чи сибірський, двовустець, або дворот) – дрібна трематода, яка має ротову присоску, розташовану на вузькому передньому кінці тіла, у глибині якої розміщується ротовий отвір, і черевну присоску на межі 1-ї та 2-ї чвертей тіла. Статевозрілі гельмінти паразитують у жовчних протоках, жовчному міхурі, протоках підшлункової залози кілька десятків років. Один гельмінт виділяє за добу близько 1000 яєць блідо-жовтого кольору, які із жовчю потрапляють у кишки і виділяються назовні. Проміжним хазяїном гельмінта є прісноводний зябровий молюск роду Bithynia, в якому в разі заковтування яйця гельмінта відбувається складний цикл розмноження личинок, що завершується виходом активної форми – церкарія. Увесь цикл розвитку в тілі молюска становить 2–3 міс. залежно від температури води. Зона поширення гельмінта чітко відповідає ареалу молюсків Bithynia. Церкарії залишають тіло молюска й активно проникають у тіло коропових риб (в'яз, ялець, плотва, лин, краснопірка, сазан, короп, карась, лящ, густера та ін.), інцистуються в підшкірній жировій клітковині і м'язах і там перетворюються на метацеркаріїв. O. viverrini дуже подібний за морфологією і життєвим циклом до O. felineus.

**ЕПІДЕМІОЛОГІЯ**

Опісторхоз належить до природно-осередкових інвазій. Джерелом і резервуаром є заражена людина, тварини родини котячих і собачих, норки, ондатри, водяні полівки та ін. Через складний біологічний цикл паразита безпосереднє інфікування інших людей при контакті із джерелом інвазії не характерне. Механізм зараження – пероральний, шлях передачі – аліментарний. Зараження людини і ссавців відбувається при вживанні сирої, недостатньо термічно обробленої і слабо просоленої риби з метацеркаріями гельмінта. Сприйнятливість висока, однак у найбільшому осередку опісторхозу в світі – Об-Іртишському басейні – відзначено наявність певного вродженого імунітету в корінного населення. Частіше інвазування спостерігають у рибалок, осіб, що мають професії "водного" профілю.

## ПАТОГЕНЕЗ

У кислому середовищі шлунка зовнішня сполучнотканинна оболонка метацеркаріїв перетравлюється, але власна внутрішня оболонка личинки зберігається. У дванадцятипалій кишці личинка розриває тонку оболонку і протягом 4—6 год проникає у внутрішньопечінкові протоки, жовчний міхур і підшлункову залозу. Через 3—4 тиж. після зараження паразити досягають статевої зрілості і починають відкладати яйця.

У *гостру стадію* опісторхозу провідними є токсико-алергійні реакції, що розвиваються у відповідь на антигени паразита. Вони виникають як проліферативні процеси в лімфатичних вузлах і селезінці, проліферативно-ексудативні зміни в шкірі, слизових оболонках дихальних шляхів, травного каналу. При масивному зараженні можливі ерозивно-виразковий гастродуоденіт, алергійний гепатит, міокардит, енцефалопатії. В основі органних уражень лежать дифузний або вогнищевий гранульоматоз і клітинна проліферація в стінках судин і стромі органів.

При *хронічній стадії* захворювання провідну роль відіграють повторні зараження, що призводять до розвитку відносно обмежених проліферативних процесів у біліарній системі, портальних трактах, підшлунковій залозі, слизовій оболонці дванадцятипалої кишки. Виникають проліферативний холангіт і перихолангіт, що провокують хронічний холестаз, фіброз стінок холангіол, субкапсулярні і внутрішньопечінкові холангіоектазии. Має значення і механічна затримка відтоку жовчі, спричинювана тілами паразитів. Зміни в паренхімі печінки переважно дистрофічні, що разом із прогресивним фіброзом органа зумовлюють розвиток хронічного холангіогепатиту. Згодом унаслідок хронічного холестазу, холангіту можливе виникнення холангіогенного цирозу печінки або раку. У підшлунковій залозі при опісторхозі розвиваються хронічний проліферативний каналікуліт і периканалікуліт, периканалікулярний фіброз. Ці зміни мають алергійне походження, оскільки виникають і за відсутності паразитів у підшлунковій залозі.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 опісторхоз має код B66.0. У корінних жителів ендемічних регіонів, які заражаються переважно в дитячому віці, інвазія, як правило, має безсимптомний перебіг або стерту форму, прояви захворювання можуть маніфестувати у зрілому віці на тлі супутніх захворювань. Клінічні прояви ранньої (гострої) фази хвороби добре виражені в осіб із неендемічних регіонів опісторхозу. Інкубаційний період триває 2—4 тиж. У *гострій стадії* спостерігають гарячку, артралгії, міалгії, алергійний висип на шкірі, чутливість і збільшення печінки, іноді — селезінки, легеневий синдром із розвитком алергійних мігруючих інфільтратів або пневмонії, неоформлені випорожнення. У період розпалу захворювання патологічний процес має клінічні ознаки токсико-алергійного гепатиту. Залежно від інтенсивності інвазії гостра стадія триває 1—4 тиж. із поступовим вщуханням проявів, потім захворювання переходить у хронічну стадію.

Провідними симптомами *хронічної стадії* опісторхозу є біль у надчеревній ділянці та правому підребер'ї, іноді з іррадіацією в спину і ліве підребер'я, диспептичні розлади (зниження апетиту, нудота, нестійкі випорожнення). Часто виникають запаморочення, головний біль, безсоння, підвищена дратівливість. Температура тіла субфебрильна або нормальна. Печінка збільшена й ущільнена; зазвичай спостерігають її рівномірне збільшення, в окремих хворих збільшується переважно права або ліва частка. Жовчний міхур нерідко значно збільшений і напружений, у більшості хворих виявляють гіпокінетичний тип дискінезії жовчного міхура і жовчних шляхів із тупим болем розпирального характеру в правому підребер'ї, вираженими диспептичними розладами, закрепами (синдром міхурової недостатності). У хворих із гіпертонічним і гіперкінетичним типами дискінезії частіше трапляється синдром жовчної кольки, жовчний міхур не збільшений. У них розвиваються холангіт, дискінезія жовчних шляхів, хронічний панкреатит, рідко — ангіохолецистит і хронічний гепатит. Спонтанного одужання від гельмінтозу не відбувається.

## УСКЛАДНЕННЯ

Найчастіше виникають гнійний холангіт, розрив кістозно-розширених жовчних проток із розвитком жовчного перитоніту, панкреонекроз, біліарний цироз печінки, холангіокарцинома. Паразитування цих гельмінтів є визнаним канцерогенним чинником, найвищий показник захворюваності в світі на первинний холангіогенний рак реєструють у Росії в Об-Іртишському осередку опісторхозу — 37,5 на 100 тис. населення.

## ДІАГНОСТИКА

У гострій стадії опісторхозу в периферичній крові виявляють лейкоцитоз із еозинофілією, збільшення ШОЕ. Ці зміни максимально виражені на 2—3-му тижні захворювання. Під час біохімічного дослідження крові спостерігають підвищену активність АлАТ, АсАТ, ЛФ, ГГТП, збільшений рівень загального білірубіну із переважанням прямої фракції. У хронічній стадії опісторхозу виявляють еозинофілію, іноді анемію з нормо- або макробластним типом кровотворення. Функції печінки (білково-синтетична, пігментна, антитоксична) при неускладненому опісторхозі нормальні або незначно порушені. Характерним є підвищення активності амілази, ліпази крові, діастази сечі. Під час мікроскопії дуоденального вмісту визначають збільшення кількості лейкоцитів, епітеліальних клітин, а також детриту, кристалів білірубіну і холестерину (особливо в порції "С"). У половини хворих виявляють зниження кислотності шлункового соку. Під час УЗД спостерігають підвищення ехогенності вздовж портальних трактів, наявність розширених жовчних проток, збільшення розмірів жовчного міхура, погане його скорочення навіть після призначення жовчогінних засобів або пробного сніданку, непрямі ознаки запалення жовчного міхура та жовчних проток.

*Специфічна діагностика* дає змогу верифікувати діагноз опісторхозу через 1 міс. після зараження, коли

гельмінти починають відкладати яйця — для цього проводять овоскопічне дослідження випорожнень і дуоденального вмісту. Під час дослідження випорожнень потрібно застосовувати методи флотації, осадження і центрифугування через невелику кількість яєць, що виділяються за добу гельмінтами. Застосовують і серологічні методи діагностики, зокрема ІФА, але у зв'язку з недостатньою чутливістю і специфічністю використання його виправдане лише у гострій стадії опісторхозу.

## ЛІКУВАННЯ

Високоефективним препаратом для лікування опісторхозу є празиквантел у дозі 0,25 г/кг 3 рази на добу протягом 1—3 днів залежно від тяжкості інвазії. Контроль ефективності лікування проводять триразово через 3 і 6 міс. за допомогою копроовоскопії або дослідження дуоденального вмісту. У гострій стадії його призначають після купірування гарячки, інтоксикації та алергійних проявів; необхідними є ліжковий режим, дієта № 5. У хронічній стадії при розвитку холангіту і дискінезії жовчних шляхів призначають дуоденальні зондування із уведенням магнію сульфату або сорбіту, які проводять 1—2 рази на тиждень протягом 1—2 міс. У разі приєднання вторинної інфекції жовчних шляхів показані антибіотики з урахуванням чутливості до них мікрофлори дуоденального вмісту. При розвитку анемії призначають повноцінну білково-вітамінну дієту, препарати заліза.

## ПРОФІЛАКТИКА

Велике значення мають охорона водойм від фекального забруднення, запобігання інвазуванню риби на виробництві й у торговій мережі, а також санітарно-освітня робота, мета якої — переконати населення не споживати сиру і напівсиру рибу, дотримуватися встановлених правил копчення, соління, заморожування, термічної обробки.

***Клонорхоз*** — дуже схожий на опісторхоз трематодоз. Збудник його, сисун Clonorchis sinensis, подібний за систематичним положенням і біологічними властивостями до опісторхісів. Осередки цього гельмінтозу є в окремих регіонах Росії, у країнах традиційного туризму в Південно-Східній Азії. Патогенез, клінічні прояви, ускладнення, діагностика, епідеміологія, лікування і профілактика такі само, як при опісторхозі.

***Дикроцеліоз*** — це біогельмінтоз, спричинюваний ланцетоподібним двовустецем Dicrocoelium lanceatum, який характеризується ураженням гепатобіліарної системи. Джерелом цієї інвазії та остаточним хазяїном є різні копитні (у тому числі свійські), деякі гризуни і зайцеподібні, людина (випадковий хазяїн), в організмі якої дорослі гельмінти перебувають у жовчних шляхах. Виділені у навколишнє середовище яйця заковтують перші проміжні хазяїни — деякі наземні молюски. У їхніх кишках із яєць вивільняються мірацидії, що оселяються в печінці молюсків, де проходять цикл личинкового розвитку до стадії церкаріїв. Останні мігрують із печінки в органи дихання молюсків, разом із грудочками слизу викидаються через дихальні отвори на траву пасовищ. Тут ці грудочки заковтують наступні проміжні хазяїни — мурахи. У них церкарії розташовуються в кишках, але один церкарій, активно пересуваючись, проникає в мозковий ганглій, у результаті чого мурахи змінюють характер своєї поведінки. Заражений мураха протягом дня нормально виконує свої робочі функції, але ввечері при зниженні температури повітря забирається на верхівки стебел і листя трав'янистих рослин і, вчепившись у них своїми щелепами, повисає до ранку, абсолютно втративши здатність до руху. Унаслідок цього значно збільшується ймовірність потрапляння паразитів в організм остаточних хазяїнів, які проковтують заражених мурах разом із травою. Людина заражається при випадковому заковтуванні інвазованих мурах із овочами, ягодами, дикорослими їстівними трав'янистими рослинами. Дикроцеліоз сільськогосподарських і диких травоїдних ссавців поширений повсюдно. Спорадичні випадки інвазії людини спостерігають на всіх континентах. Найчастіше хворіють діти. При інтенсивній інвазії виникають катаральний холангіт, ангіохоліт, дискінезія жовчних шляхів, іноді розвивається гепатит. Хвороба може тривати до 5 років. Діагностика і лікування такі само, як при опісторхозі.

***Фасціольоз*** (застаріла назва "дистоматоз", або "печінкова гниль") — біогельмінтоз із переважно хронічним ураженням біліарної системи, спричинюваний двома видами гельмінтів роду Fasciola: F. hepatica (двовустець печінковий) і F. gigantica (двовустець гігантський). Фасціольоз, спричинений F. hepatica, трапляється майже в усіх регіонах світу із розвиненим тваринництвом, в Україні спостерігають спорадичні випадки. Захворювання, зумовлені інвазією F. gigantica, реєструють у Південно-Східній Азії, на Гавайських островах і в деяких країнах Африки. Джерело інвазії — травоїдні тварини; роль хворої людини у поширенні гельмінтозу незначна. Яйця виділяються в навколишнє середовище із випорожненнями. При потраплянні їх у воду через 4—6 тиж. розвиваються личинки, які проникають у тіло проміжних хазяїнів — молюсків (особливо малого прудовика), де перетворюються на церкаріїв. Останні, залишивши молюска, закручуються у шароподібну структуру, перетворюючись на повністю інвазійну личинку. Ця личинка прикріплюється до водних рослин або перебуває на поверхні водойми. Зараження тварин відбувається при заковтуванні цих личинок із водою або під час поїдання трав, що ростуть у водоймах зі стоячою і повільно проточною водою. Факторами передачі інвазії людині є сира вода, рослини, що ростуть у водоймах (водяний крес-салат) і на вологих місцях; також зараження можливе під час поливу городу водою із забрудненої водойми. Личинки фасціол, що потрапили з їжею або водою у травний канал, проникають у печінку двома шляхами. Частина личинок досягає печінки і жовчних шляхів через кровоносну систему ворітної вени, інші проникають у черевну порожнину і через глісонову капсулу потрапляють у паренхіму печінки, потім у жовчні протоки, де 3—4 міс. по тому закінчується статевий цикл їх розвитку.

Патогенетичні зміни нагадують такі при опісторхозі, але фасціольоз характеризується більше вираже-

ними механічними ушкодженнями із формуванням фіброзу глісонової капсули й ураженням паренхіми, виникненням тяжких алергійних реакцій, міокардиту, гепатиту; часто приєднується вторинна бактерійна інфекція, утворюються абсцеси, спричиняється обструкція жовчних шляхів. У хронічній стадії інвазії провідними симптомами є холангіт, холецистопатія і напади болю внаслідок ураження капсули печінки. Зрідка личинки можуть проникати в підшлункову залозу, легені, підшкірну жирову клітковину, головний мозок, очне яблуко, горло. Тривалість життя фасціол в організмі людини — 3—5 років. Діагностика така само, як при опісторхозі. Препарати для лікування фасціольозу (триклабендазол, бітіонол, нітазоксанід), які використовують в інших країнах, на сьогодні не зареєстровані в Україні. Можливе застосування альбендазолу, як при опісторхозі, хоча його ефективність при цій інвазії менша.

До трематодозів належить група поширених у тропічних і субтропічних регіонах світу гельмінтозів — ***шистосомози*** (шистосоматози), спричинювані різними видами кров'яних сисунів родини Schistosomatidae. ВООЗ вважає шистосомози другою після малярії паразитарною проблемою світу за рівнем соціальних та економічних втрат. Вони спричинюють зниження якості життя, відставання дітей у розвитку, інвалідизацію, а також становлять небезпеку для мандрівників, у тому числі й з України, які їздять до регіонів поширення цих інвазій. Летальність від шистосомозів незначна.

## ЕТІОЛОГІЯ

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

На відміну від інших трематод шистосоми є роздільностатевими. Усі шистосоми, які облігатно паразитують у людини, є біогельмінтами з наявністю проміжного хазяїна — прісноводного молюска. Потрапляння личинок із заражених водойм в організм людини відбувається перкутанним шляхом під час купання, обробляння поливних земель, прання у водоймі, рибної ловлі, меліоративних робіт, під час переходу мілководних водойм убрід без взуття, при будівництві мостів, переправ, гребель або через слизові оболонки порожнини рота, в разі використання для пиття контамінованої води. Після проникнення під шкіру або слизову оболонку личинки мігрують до місця подальшої локалізації, де перетворюються на дорослих особин; самиці починають виділяти яйця.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 включено окремий підклас "Шистосомоз" під кодом B65. Це група тропічних гельмінтозів людини, які в гострій стадії характеризуються токсико-алергійними реакціями, а в хронічній — переважним ураженням кишок або сечової і статевої систем. У підкласі виділяють:

- B65.0 Шистосомоз, спричинений Schistosoma haematobium (сечостатевий шистосомоз)
- B65.1 Шистосомоз, спричинений S. mansoni (кишковий шистосомоз)
- B65.2 Шистосомоз, спричинений S. japonicum
- B65.3 Дерматит, спричинений церкаріями (зумовлений пташиними шистосомами)
- B65.8 Інші шистосомози (шистосомози, спричинені S. intercalatum, S. guineansis, S. mekongi, а також деякими тваринними шистосомами)
- B65.9 Шистосомоз, неуточнений

Причиною появи клінічних симптомів є реакція організму на яйця черв'яків, а не на самих гельмінтів. При *сечостатевому шистосомозі*, спричинюваному S. haematobium, дорослі паразити живуть у системі ворітної вени, розгалуженнях мезентеріальних вен і венозних сплетеннях малого таза, особливо сечового міхура. Найбільше поширений цей вид шистосомозів в Африці, на Ближньому і Середньому Сході, в Індії. Самиці відкладають яйця в дрібних венозних судинах, звідки вони потрапляють у сечовий міхур та із сечею виводяться з організму. Основною клінічною ознакою сечостатевого шистосомозу є гематурія. При тривалому перебігу захворювання часто розвиваються фіброз сечового міхура і сечоводів, ураження нирок. Можливим ускладненням у термінальній стадії є рак сечового міхура. У жінок сечостатевий шистосомоз може призводити до вагінальних кровотеч, болю під час статевого акту й утворення вузлів на зовнішніх статевих органах, безпліддя, у чоловіків — до розвитку патології сім'яних пухирців, передміхурової залози та інших органів, азоспермії. Ця форма шистосомозу є суттєвим фактором ризику ВІЛ-інфікування, особливо у жінок.

*Кишковий шистосомоз*, спричинюваний S. mansoni, значно поширений у країнах Африки (Єгипет, Республіка Судан, Південний Судан, Замбія, Танзанія, ЦАР, ДР Конго, Камерун, Ліберія та ін.), Південної й Центральної Америки (Венесуела, Гвіана, Бразилія, Суринам, Гаїті, Домініканська республіка, Пуерто-Ріко). Він характеризується паразитуванням дорослих особин у судинах травного каналу, переважно товстої кишки. Хвороба може спричиняти біль у животі, діарею і появу крові у випорожненнях. При тривалому перебігу захворювання (через 10—15 років після першої маніфестації) спостерігають збільшення печінки і селезінки, що часто зумовлено скупченням рідини в черевній порожнині й гіпертензією абдомінальних судин (синдром портальної гіпертензії).

При шистосомозі, спричиненому S. japonicum (японський) і S. mekongi (меконговий), клінічні прояви нагадують перебіг кишкового шистосомозу, але самиці цих видів відкладають велику кількість яєць, які часто заносяться в легені, печінку, ЦНС та інші органи, що призводить до численних тяжких судинних розладів. Джерелом інфекції можуть бути тварини, особливо велика рогата худоба. *Японський шистосомоз* реєструють в Індонезії, Китаї, Малайзії, Філіппінах, Японії. Він поширений як у зоні вологих тропічних лісів, так і в зонах із субтропічним типом рослинності. *Меконговий шистосомоз* трапляється в Камбоджі, Лаосі і Таїланді.

*Шистосомоз інтеркалатний*, спричинюваний S. intercalatum, і *гвінейський*, збудником якого є S. guineansis, мають клінічні прояви, як при кишковому шистосомозі, але загалом перебіг доброякісний. Пер-

ший реєструють у ДР Конго, Габоні, Камеруні, Чаді, другий — у деяких регіонах Західної Африки.

*Дерматит, спричинений церкаріями* (церкаріоз, свербіж купальників, водяний свербіж, шистосомний дерматит). Збудник — личинки шистосом, які в стадії статевої зрілості паразитують у водоплавних птахів, іноді у ссавців, а людина не є для них специфічним хазяїном. Вони здатні проникнути в шкіру людини, де розвиваються набряки із подальшим лізисом клітин епідермісу; у результаті імунологічних реакцій личинки гинуть. Через 10—15 хв після проникнення личинок з'являється свербіж шкіри, а через годину після купання виникає плямистий висип, що зникає через 6—10 год. При повторному зараженні на шкірі утворюються еритеми і червоні папули, що супроводжуються сильним свербежем. У центрі деяких папул виникають крововиливи. Папули з'являються на 2—12-й день після зараження і зберігаються до 2 тиж. Захворювання завершується спонтанним одужанням. На місці папул протягом кількох тижнів зберігається пігментація. Подібні неінтенсивні шкірні прояви можуть розвиватися і при перкутанному зараженні людини шистосомами.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика шистосомозів ґрунтується на виявленні яєць паразитів у випорожненнях або сечі. Через відносно низький рівень відкладання яєць потрібно застосовувати дослідження випорожнень за Като, методики флотації, осадження або спеціальні методики, що ґрунтуються на фототропізмі личинок. Останніми роками у багатьох країнах використовують ІФА.

## ЛІКУВАННЯ

Препаратом вибору є празиквантел, який при сечостатевому, кишковому, інтеркалатному та гвінейському шистосомозах призначають у добовій дозі 0,04 г/кг за 2 вживання протягом доби. При японському та меконговому шистосомозах добову дозу збільшують до 0,065—0,07 г/кг і ділять на 3 вживання протягом доби. При кишковому шистосомозі в інших країнах використовують ніридазол або оксамніхин, які на момент написання підручника не зареєстровані в Україні.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ТРЕМАТОДОЗІВ

- Трематоди характеризуються відсутністю сегментування, листо- або ланцетоподібною формою, наявністю двох присосок, гермафродитизмом (окрім шистосом), належністю до біогельмінтів.
- Опісторхоз — біогельмінтоз, спричинюваний двовустецями Opisthorchis felineus і O. viverrini, який характеризується хронічним перебігом із переважним ураженням гепатобіліарної системи і підшлункової залози. У Південно-Східній Азії трапляється клонорхоз із групи трематодозів схожий на опісторхоз.
- Опісторхоз, спричинюваний O. felineus, часто виявляють у жителів басейнів Обі й Іртиша, Ками; зареєстрований він у басейнах Дніпра, Волги, Дону, Донця, Південної Двіни, Немана. Поширення захворювання серед людей має осередковий характер. Зараження людини відбувається при вживанні сирої, недостатньо термічно обробленої і слабо просоленої риби.
- Котячий двовустець живе у жовчних протоках і жовчному міхурі людини. У гострій стадії опісторхоз перебігає як токсико-алергійний гепатит. У хронічній стадії розвиваються обтураційний холангіт, нерідко панкреатит, холецистит. У пізній стадії часто виявляють первинний холангіогенний рак.
- Діагностика опісторхозу ґрунтується на виявленні яєць гельмінтів у дуоденальному вмісті, випорожненнях. У лікуванні препаратом вибору є празиквантел.
- У жителів України можуть траплятися убіквітарні цестодози — дикроцеліоз і фасціольоз. Для дикроцеліозу характерні такі само зміни, як при опісторхозі. При фасціольозі виникають більше виражені механічні ушкодження з формуванням фіброзу глісонової капсули й ураженням паренхіми, міокардит, гепатит; часто приєднується вторинна бактерійна інфекція, утворюються абсцеси, спричиняється обструкція жовчних шляхів.
- Особлива група трематодозів — шистосомози, спричинювані різними видами кров'яних сисунів, які трапляються в певних тропічних і субтропічних регіонах, — становить значну небезпеку для мандрівників. Усі шистосоми, які облігатно паразитують у людини, є біогельмінтами з наявністю проміжного хазяїна — прісноводного молюска. Потрапляння личинок із заражених водойм в організм людини відбувається перкутанно під час купання, обробляння поливних земель, прання, рибної ловлі, меліоративних робіт, під час переходу мілководних водойм убрід без взуття, при будівництві мостів, переправ, гребель або через слизові оболонки порожнини рота в разі використання для пиття контамінованої води.
- При сечостатевому шистосомозі дорослі паразити живуть у системі ворітної вени, розгалуженнях мезентеріальних вен і венозних сплетеннях малого таза, особливо сечового міхура. Кишковий шистосомоз і подібні до нього японський, меконговий, інтеркалатний та гвінейський шистосомози характеризуються паразитуванням дорослих особин у судинах травного каналу, переважно товстої кишки. При багатьох шистосомозах може розвиватися контактний дерматит за умови перкутанного зараження.
- Діагностика шистосомозів ґрунтується на виявленні яєць паразитів у випорожненнях або сечі за допомогою методик збагачення. У лікуванні препаратом вибору є празиквантел.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Назвіть основні характеристики трематодозів.
2. Яка сучасна актуальність опісторхозу для України?
3. Опишіть етіологію опісторхозу.
4. Опишіть епідеміологічний ланцюг його передачі.
5. Назвіть патогенетичні ознаки опісторхозу.
6. Перелічіть клінічні прояви опісторхозу.
7. Назвіть методи діагностики і лікування опісторхозу.
8. Укажіть основні особливості дикроцеліозу і фасціольозу.
9. Перелічіть основні характеристики шистосоматозів.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Для трематод не характерно:**
   A. Відсутність сегментування
   B. Листоподібна форма
   C. Наявність двох присосок
   D. Круглий переріз тіла
   E. Належність до біогельмінтів
2. **До трематодозів належить:**
   A. Теніаринхоз
   B. Аскаридоз
   C. Опісторхоз
   D. Стронгілоїдоз
   E. Гіменолепідоз
3. **До трематодозів не належить:**
   A. Опісторхоз
   B. Клонорхоз
   C. Фасціольоз
   D. Дикроцеліоз
   E. Ехінококоз
4. **При опісторхозі фактором передачі інвазії є:**
   A. Уживання в їжу сирої риби
   B. Уживання в їжу сирої яловичини
   C. Уживання в їжу сирої свинини
   D. Пиття контамінованої води
   E. Немає правильної відповіді
5. **Основна локалізація котячого двовустеця в організмі людини — це:**
   A. Тонка кишка
   B. Бронхи
   C. Ворітна вена
   D. Жовчні шляхи
   E. Товста кишка
6. **Яке ураження є провідним клінічним симптомом хронічної стадії опісторхозу?**
   A. Міокардит
   B. Холангіт
   C. Пневмоніт
   D. Нефрит
   E. Коліт
7. **Найчастіше яйця збудників опісторхозу виявляють:**
   A. У мокротинні
   B. У сечі
   C. У дуоденальному вмісті
   D. У періанальних складках
   E. Під нігтями
8. **Для лікування опісторхозу використовують:**
   A. Пірантел
   B. Мебендазол
   C. Піперазин
   D. Альбендазол
   E. Празиквантел
9. **Збудники шистосоматозу паразитують у:**
   A. Судинах
   B. Тонкій кишці
   C. Жовчних шляхах
   D. Товстій кишці
   E. Панкреатичній протоці
10. **Передача шистосом людині відбувається:**
    A. Трансмісивно
    B. У разі вживання погано просмаженої риби
    C. Під час купання в зараженій водоймі
    D. Повітряно-краплинним шляхом
    E. Під час купання в басейні

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** — D; **2** — C; **3** — E; **4** — A; **5** — D; **6** — B; **7** — C; **8** — E; **9** — A; **10** — C.

# ХВОРОБИ З ПЕРЕВАЖАННЯМ ПОВІТРЯНО-КРАПЛИННОГО МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ

## КОРОНАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ

Коронавірусна інфекція — вірусне захворювання із групи ГРВІ, що характеризується ураженням верхніх дихальних шляхів і незначно вираженою інтоксикацією з доброякісним прогнозом (за винятком ТГРС, близькосхідного респіраторного синдрому і COVID-19, що розглядаються окремо).

### ВСТУП

Частота гострих респіраторних захворювань коронавірусної етіології варіює від 4,5 до 10 %.

### ЕТІОЛОГІЯ

До родини коронавірусів включено дві підродини, 5 родів, 23 триби та приблизно 40 відомих видів. Багато з цих вірусів спричинюють захворювання у ссавців і птахів, можуть передаватися від тварин до людини. Відомі коронавіруси людини 229E, NL63, OC43, HKU1, SARS-CoV-2 й зоонозні за походженням MERS-CoV і SARS-CoV переважно належать до роду бетакоронавірусів. Коронавіруси містять РНК, оболонку з виростами («шипами»), яка прикріплюється до віріона за допомогою вузького стебла і розширюється до дистального кінця, нагадуючи сонячну корону під час затемнення (звідси і назва родини). У склад оболонки входять три структурні білки: мембранний білок, трансмембранний білок і гемаглютиніни. Усім коронавірусам властива здатність фіксувати комплемент за наявності гіперімунних сироваток або сироваток, отриманих від перехворілих людей. У навколишньому середовищі коронавіруси нестійкі, руйнуються за температури 56 °С через 10—15 хв.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є хворий або носій коронавірусів. Механізм передачі — повітряно-краплинний. Сприйнятливість до вірусу дуже висока: 80 % дорослих мають антитіла до коронавірусів. Пік захворюваності припадає на зимові місяці.

### ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез респіраторних проявів коронавірусної інфекції ще недостатньо вивчений. Коронавіруси зумовлюють ураження переважно верхніх дихальних шляхів.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у блоці "Інші вірусні хвороби" виділяють:

B34.2 Коронавірусна інфекція, неуточнена

B97.2 Коронавірусна інфекція як причина хвороб, класифікованих в інших рубриках.

Хворобу також можна класифікувати як:

J00 Гострий ринофарингіт

Інкубаційний період триває 2—5 днів. Клінічні прояви неспецифічні, можуть нагадувати захворювання, спричинені респіраторно-синцитіальною, парагрипозною або риновірусною інфекцією. Характерні дряпання або біль у горлі при ковтанні, чхання, помірний головний біль. Провідним (а часто єдиним) симптомом є риніт. Температура тіла зазвичай нормальна або субфебрильна. Загальна тривалість захворювання — 5—7 днів. Можуть уражуватися, особливо у дітей, не тільки верхні, а й нижні відділи дихальних шляхів, що проявляється кашлем, болем у грудній клітці при диханні, свистячими хрипами, утрудненим диханням. Вважають, що ці спостереження засвідчують певну роль коронавірусів як збудників, що зумовлюють розвиток пневмонії.

### ДІАГНОСТИКА

Діагностика така сама, як при інших ГРВІ. Застосовують РІФ, РНГА, ІФА, найточнішим методом діагностики є ПЛР.

### ЛІКУВАННЯ

**Лікування** симптоматичне.

### ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика неспецифічна (див. Загальна характеристика).

# КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019 (COVID-19)

Коронавірусна хвороба (англ. COVID-19 — *Coronavirus disease 2019*) — інфекційне захворювання з повітряно-краплинним механізмом передачі через великодисперсні аерозолі, яке виявило здатність до небезпечного епідемічного поширення й характеризується ураженням дихальної системи, у тяжких випадках — розвитком пневмонії, що супроводжується вираженою ГДН та ГРДС.

## ВСТУП

Про випадки пневмонії нез'ясованої етіології в м. Ухань, провінція Хубей було повідомлено ВООЗ 31 грудня 2019 р., а вже 7 січня 2020 р. китайська влада повідомила про ідентифікацію збудника, виділеного від інфікованих пацієнтів. Новий коронавірус спочатку отримав назву 2019 nCoV, а згодом Міжнародний комітет з таксономії вірусів дав йому назву SARS-CoV-2, тим самим зазначаючи високу схожість цього збудника із SARS, який отримав назву SARS-CoV-1.

Початкове джерело інфекції досі не встановлене. Вважають, що перші випадки захворювання могли бути пов'язані з відвідуванням ринку морепродуктів у м. Ухань, на якому продавали свійських птахів, змій, кажанів та інших тварин. Для уникнення стигматизації, пов'язаної з географічним регіоном, де виникли перші випадки захворювання, а також расовою належністю, 11 лютого 2020 р. ВООЗ представила офіційну скорочену назву нової коронавірусної інфекції — COVID-19, де CO означає corona (корона), VI — virus (вірус), а D — disease (захворювання). Хвороба нині підпадає під регуляцію Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року.

## ЕТІОЛОГІЯ

Це третій коронавірус, який за останні 20 років прийшов у людську популяцію, ймовірно, із тваринного джерела, хоча відносно його зоонозного походження є певні сумніви. Загалом він став сьомим серед відомих коронавірусів людини і має геномні послідовності, до 96 % ідентичні бетакоронавірусу RaTG13 від кажанів виду Rhinolophus affinis.

SARS-CoV-2 кодує чотири основні структурні білки: спайковий білок (S; англ. *spike* — шип), нуклеокапсид (N), мембранний білок (M) та білок оболонки (E). Рецептор-зв'язувальний домен (RBD) білка S подібний до коронавірусу, що був виділений у малазійських панголінів (Manis javanica). Наразі дослідження щодо походження вірусу продовжуються: є він штучним чи виник природним шляхом від коронавірусів тварин (кажани, панголіни). Подібно до SARS-CoV і MERS-CoV, геном SARS-CoV-2 кодує неструктурні білки (такі як основна 3-хімотрипсин-подібна й папаїн-подібна протеази, РНК-геліказа і РНК-залежна РНК-полімераза), структурні білки (глікопротеїни) та допоміжні білки. Чотири неструктурні білки є ключовими ферментами у життєвому циклі коронавірусу, а поверхневі глікопротеїни необхідні для зв'язування збудника з рецепторами на поверхні чутливих клітин, що зумовлює його проникнення в клітину. Дозрівання вірусу відбувається за наявності 3-хімотрипсин-подібної протеази. SARS-CoV-2 продукує щонайменше три фактори вірулентності, які сприяють вивільненню нових віріонів з уражених клітин та інгібують імунну відповідь.

За результатами філогенетичного аналізу, циркуляція SARS-CoV-2 серед людей і, відповідно, пандемія хвороби почалася приблизно в період із 6 жовтня по 11 грудня 2019 р. Вірус постійно мутує, але за швидкістю та кількістю мутацій поступається, наприклад, вірусу грипу. Основні мутації вірусу концентруються в зоні S-білка, а саме в ділянці RBD, що є ознакою постійної адаптації SARS-CoV-2 до організму людини. Внаслідок цих мутацій виникають нові варіанти вірусу, у тому числі такі, що уникають імунної відповіді. Так виникли "британський", "південноафриканський", "індійський" штами тощо. З 1 червня 2021 р. ВООЗ анонсувала нову систему назв для мутаційних ліній/штамів SARS-CoV-2: альфа, бета, гамма, дельта, епсилон, зета, ета, тета, йота і каппа.

Генетичні варіанти SARS-CoV-2 з'являються і циркулюють по всьому світу протягом пандемії COVID-19. CDC (Атланта) класифікує ці варіанти на три класи:

**1. Варіанти, що зумовлюють інтерес:** асоційовані зі змінами зв'язування з рецепторами, недостатньою нейтралізацією антитілами (утвореними внаслідок попередньої інфекції або вакцинації), зниженням ефективності лікування, збільшенням трансмісивності або тяжкості захворювання тощо. До таких варіантів належать B.1.427 (епсилон), B.1.429 (епсилон), B.1.525 (ета), B.1.526 (йота), B.1.617.1 (каппа), P.2 (зета).

**2. Варіанти, що спричиняють занепокоєння:** більш контагіозні, асоційовані зі збільшенням кількості госпіталізацій або смертей, значним зменшенням нейтралізувальної активності антитіл (утворених унаслідок попередньої інфекції або вакцинації), значним зниженням ефективності лікування різними методами тощо. Ці варіанти потребують відповідних заходів, таких як повідомлення ВООЗ згідно з ММСП, звітування перед CDC, місцеві чи регіональні зусилля з контролю за їх поширенням, активне тестування тощо. На основі характеристик варіанту додаткові міркування можуть включати розроблення нових діагностичних систем, модифікацію вакцин або методів лікування. До таких варіантів належать B.1.1.7 (альфа), B.1.351 (бета), B.1.617.2 (дельта), P.1 (гамма) та деякі інші. Варіант B.1.1.529, що циркулює в світі з кінця 2021 р., отримав назву Omicron.

**3. Варіанти, що можуть спричинити тяжкі наслідки:** мають чіткі докази того, що заходи профілактики або медичні контрзаходи неефективні порівняно з раніше поширеними варіантами; зареєстровані непропорційно велика кількість випадків захворювань вакцинованих осіб, у т. ч. з тяжким перебігом, велика кількість смертей, неефективність лікування тощо. На листопад 2021 р. такі варіанти у світі не визначались.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

*Первинним джерелом* і *резервуаром інфекції* вважають кажанів, панголінів, щурів, змій та ще невідомих тварини, від яких збудник потрапив поки що нез'ясованим шляхом в організм людини. Цих тварин вживають у їжу в Китаї. Є припущення, що передача від тварин до людини була можлива внаслідок безпосереднього близького контакту з живою твариною або через певні продукти. Інфікована людина може заразити інших ссавців, включаючи собак, котів і норок. Однак залишається нез'ясованим, чи будуть ці ссавці джерелом для стійкої передачі в людській популяції. Деякі дослідження показали, що норки часто заражаються під час контакту з інфікованими людьми і можуть бути резервуаром SARS-CoV-2, передаючи вірус одна одній і людині. Інфікована людина, як правило, передає цей вірус у популяції. У перебігу пандемії люди стали повноцінним джерелом і резервуаром COVID-19, отже, це захворювання натепер слід вважати антропозоонозною інфекцією. Проте зараз SARS-CoV-2 інтенсивно поширюється в людській популяції без залучення тваринного джерела, майже виключно від людини до людини як антропоноз.

Основним джерелом інфекції є діти, у яких переважає безсимптомна форма інфекції.

Індекс контагіозності захворювання становить близько 50 %. За результатами проведених досліджень активна передача коронавірусу майже в половині випадків зумовлена безсимптомним носійством.

*Механізм передачі інфекції* — повітряно-краплинний через переважно великодисперсні (> 5 мкм) краплі секрету дихальних шляхів, що швидко падають на землю внаслідок сили тяжіння, як правило, на відстані 1—2 м від людини-джерела. Також обговорюється можливість передачі через дрібнодисперсні аерозолі (≤ 5 мкм), які швидко випаровуються у повітрі, тому гіпотетично можливим є зараження у приміщенні навіть за відсутності джерела інфекції. Виявлено, що вищі концентрації вірусу в підтверджених випадках виділяються з дихальних шляхів у ранній стадії захворювання, а надалі концентрація вірусу різко знижується. Найнебезпечнішими є тісні контакти, які тривають 15 хв на відстані 1—2 м. Не слід недооцінювати контактний шлях передачі інфекції серед осіб у закритих колективах (віруси здатні поширюватися від однієї забрудненої коронавірусами дверної ручки або від забруднених рук лише однієї інфікованої особи до здорових людей і на поверхні обладнання протягом кількох годин). Один хворий на COVID-19, за оцінками фахівців, здатний заразити 2—3 особи, тоді як при кору кількість інфікованих становить близько 18 осіб. Наразі не виявлено доказів того, що SARS-CoV-2 може передаватися за допомогою інших механізмів — через сечу, кал, кров, грудне молоко.

Показники летальності в загальній популяції становлять 0,3—2 % залежно від варіанту вірусу і дуже залежать від віку хворих: серед дорослих у віці 50—59 років — 1 %, 60—69 років — 3,5 %, 70—79 років — 12,8 %, у віці 80 років і старше — 20,5 %. Найбільш уразливим контингентом наразі вважають курців, осіб чоловічої статі, осіб віком понад 60—65 років і пацієнтів з тяжкими соматичними хворобами (цукровий діабет, есенціальна артеріальна гіпертензія тощо). Значний ризик зараження мають медичні працівники, особливо лікарі, які безпосередньо і тривалий час контактують із хворими; у них він у 8 разів вищий, ніж у звичайного населення.

Тривалість імунітету після перенесеної хвороби наразі невідома. Є дані, що клітинний іммунітет може зберігатися до 1 року і довше.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патофізіологічні механізми інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, багато в чому подібні до тих, що спостерігали при ТГРС: виникнення надмірної запальної реакції з ураженням нижніх дихальних шляхів. Першим кроком у розвитку інфекційного процесу є зв'язування вірусу з клітиною через рецептори-мішені. Рецептором-мішенню виступають клітини, на поверхні яких експресуються рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ-2): у легенях — це епітеліальні клітини дихальних шляхів, альвеолоцити (переважно II типу), макрофаги, ендотеліальні клітини. Ці клітини, ймовірно, слугують «нульовим рівнем» для раннього етапу інфікування та подальшої реплікації збудника. мРНК АПФ-2 виявляють у біоптатах легень людини і багатьох інших ссавців (кажани, тхори, кішки, собаки тощо), проте їх експресія є досить низькою порівняно з тканинами іншої локалізації (серце, кишки, нирки), що свідчить про ймовірне залучення в патогенез хвороби додаткових чинників. Так, інфікування вірусом залежить від експресії трансмембранної протеази серину 2 (TMPRSS2), що підтверджується випадками інфікування навіть при низькій експресії АПФ-2 за наявності TMPRSS2.

Білок S збудника містить дві субодиниці: S1 і S2. Субодиниця S1 складається з аміно-кінцевого домену й рецептор-зв'язувального домену. Останній власне і забезпечує взаємодію з рецептором АПФ-2 та запускає патологічний процес: зумовлює проникнення вірусної частинки в клітину шляхом ендоцитозу і робить її сприйнятливою до дії ендосомних протеаз. Субодиниця S2 забезпечує злиття з мембраною клітини-хазяїна та вивільнення вірусу в цитоплазму.

Цитопатогенні віруси, до яких слід віднести і новий коронавірус, спричинюють загибель та ушкодження інфікованих вірусом клітин і тканин, що є частиною реплікативного циклу. Реплікація збудника зумовлює високий рівень вірус-індукованого піроптозу і, як наслідок, підвищення проникності судинної стінки, що спостерігається у пацієнтів з COVID-19. Піроптоз є найвищою формою запрограмованої загибелі клітини й слугує провокувальним чинником подальших запальних змін.

У результаті руйнування інфікованих клітин вивільняються молекулярні фрагменти, асоційовані з ушкодженням (DAMPs), до яких належать АТФ і нуклеїнові кислоти, що розпізнаються сусідніми епітеліальними клітинами, макрофагами й моноцитами. Виникає хвиля місцевого запалення, що включає посилену секрецію прозапальних цитокінів і хемокінів, таких як інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-120 та ІЛ-12), фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерфе-

рон-λ й інтерферон-β. Системна "цитокінова буря" діє як хемоатрактант для нейтрофілів, Т-хелперів і Т-супресорів, які потім секвеструються в легеневій тканині. Зазначені клітини, які спочатку відповідають за боротьбу з вірусом шляхом сприяння процесу утворення вірус-нейтралізувальних антитіл і фагоцитозу інфікованих клітин, згодом призводять до подальшого запалення й ушкодження легень. Як наслідок, стійке ушкодження, спричинене секвестрованими запальними клітинами та реплікацією вірусу, стає причиною руйнування альвеолоцитів I та II типів, розвитку дифузного пошкодження альвеол, що врешті-решт завершується формуванням ГРДС.

Імунна фаза патогенезу коронавірусної хвороби тісно пов'язана із прокоагулянтною або протромботичною активністю. В основі розладів системи гемостазу у вигляді тромбоемболічних подій лежить дисфункція ендотелію. До неї призводять такі чинники:

- безпосереднє ушкодження вірусом ендотеліальних клітин;
- дисбаланс функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (надмірне накопичення ангіотензину II призводить до скорочення гладких м'язів бронхів, ангіоспазму, проліферації фібробластів у легенях, апоптозу альвеолоцитів, підвищення проникності судин у легеневій тканини, а також до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому);
- активація системи комплементу внаслідок запалення;
- активація і дисфункція ендотеліальних клітин під дією С-реактивного білка та ІЛ-6.

На сьогодні активно дискутується вірогідність безпосереднього та/або імуно-опосередкованого ушкодження новим коронавірусом нервової тканини. На користь цього свідчать патологічні зміни, виявлені в тканинах ЦНС у хворих, які померли від коронавірусної хвороби. Серед них — наявність вірусного антигену в клітинах, на поверхні яких є рецептори до АПФ-2, ознаки аксонального пошкодження та руйнування астроцитів, інфільтрація нервової тканини CD8-лімфоцитами і периваскулярними макрофагами з меншою часткою CD4-лімфоцитів та формуванням ділянок мікрогліальних вузликів.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

ВООЗ внесла термінові зміни в Міжнародну класифікацію хвороб 10-го й 11-го перегляду, додавши в них коди, необхідні для обліку пацієнтів із COVID-19. Згідно з МКХ-10 виділяють:

- U07.1 COVID-19, вірус ідентифікований
- U07.2 COVID-19, вірус не ідентифікований
- U08 Особистий анамнез COVID-19
  - U08.9 Особистий анамнез COVID-19, неуточнений
- U09 Стан після COVID-19
  - U09.9 Стан після COVID-19, неуточнений
- U10 Мультисистемний запальний синдром, пов'язаний з COVID-19
  - U10.9 Мультисистемний запальний синдром, пов'язаний з COVID-19, неуточнений
- U11 Необхідність імунізації проти COVID-19
  - U11.9 Необхідність імунізації проти COVID-19, неуточнена
- U12 Побічні ефекти при терапевтичному застосуванні вакцини проти COVID-19
  - U12.9 Побічні ефекти при терапевтичному застосуванні вакцини проти COVID-19, неуточнені

У клінічному перебігу COVID-19 можна виділити такі фази: інкубаційний період, симптоматична фаза і фаза імунних порушень.

***Інкубаційний період.*** Тривалість інкубаційного періоду при COVID-19, як правило, становить 2—14 днів, причому в більшості випадків симптоми з'являються приблизно через 4—5 днів після зараження.

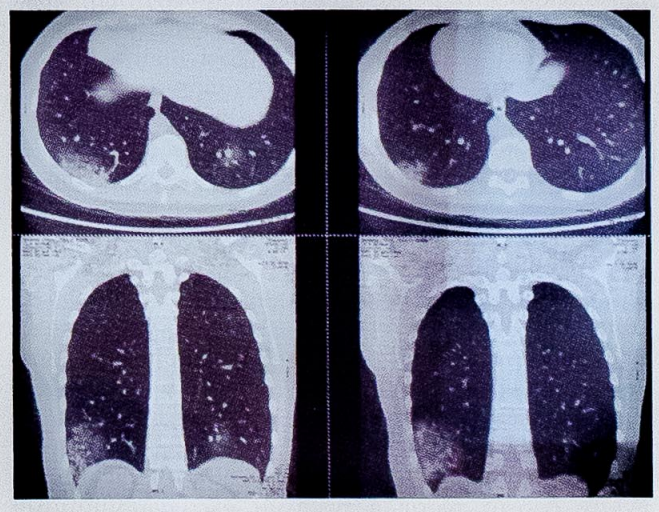
***Симптоматична фаза.*** Зазвичай захворювання маніфестує загальноінтоксикаційними та респіраторними проявами: гарячкою (від субфебрильних до фебрильних значень), кашлем, міалгією та головним болем, що загалом нагадує респіраторні вірусні інфекції. Хоча деякі клінічні ознаки (зокрема порушення нюху або смаку) частіше виникають у пацієнтів з COVID-19 порівняно з іншими вірусними респіраторними інфекціями, патогномонічних симптомів або ознак COVID-19 не існує. Як правило, гіпо-/аносмія та гіпо-/агевзія виникають раптово і не супроводжуються вираженими назальними симптомами, такими як закладення носа або ринорея. Ці симптоми найчастіше виникають на початку захворювання, іноді — до появи будь-яких інших симптомів та асоціюються зі сприятливим перебігом хвороби. У більшості пацієнтів нюх і смак поступово відновлюються в процесі одужання.

На 1-му тижні хвороби розвивається пневмонія, зумовлена безпосередньою цитопатичною дією вірусу на альвеолоцити, але здебільшого вона не супроводжується об'єктивними симптомами пневмонії та ознаками ГДН ("німа пневмонія"). Незначне ураження легень можна виявити тільки під час проведення інструментальних досліджень, зокрема КТ ("матове скло"; мал. 19).

У переважної більшості пацієнтів захворювання обмежується симптоматичною фазою, що патогенетично зумовлена наявністю вірусної реплікації й адекватною реакцією імунної системи. Саме тому в лікуванні на перший план виходять доступні противірусні засоби. Тривалість цієї фази становить 1—14 днів.

Однак у 15—20 % пацієнтів на 7—12-й день хвороби стан може різко погіршуватися у зв'язку з розвитком ***фази імунних порушень***. Для цієї фази характерними є наростання ознак ГДН та кашлю, поява об'єктивних симптомів пневмонії (крепітація, вологі хрипи, притуплення перкуторного звуку) під час огляду хворого і розвиток ускладнень з боку інших органів та систем, зокрема тромбоемболічних (венозна тромбоемболія та артеріальні тромбози) й аутоімунних (найчастіше — міокардит, енцефаліт).

Захворювання може мати тяжкий перебіг та супроводжуватися ускладненнями й у здорових людей будь-якого віку, але зазвичай тяжкий перебіг асоціюється з наявними факторами ризику. До загальновизнаних факторів, що підвищують ризик тяжкого перебігу, належать: ожиріння, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, хронічне



**Мал. 19. Ураження легень при коронавірусній хворобі.** КТ легень хворої С., 28 років, без будь-яких клінічних проявів (серія КТ легень). Це сімейний осередок; на обстеження хвора прийшла самостійно, без направлення від лікаря. Зверніть увагу на характерну ознаку – "матове скло"

обструктивне захворювання легень або інші хвороби легень, злоякісні пухлини (зокрема гематологічні, рак легень і метастатичні пухлини), ХНН, стан після трансплантації солідного органа або стовбурових клітин, тютюнокуріння.

Крім того, перебіг COVID-19 як системного захворювання може включати гастроінтестинальну, скелетно-м'язову, серцево-судинну і неврологічну симптоматику, що зумовлює виникнення різноманітних клінічних симптомів, таких як діарея, блювання, біль у животі, головний біль, запаморочення, судоми та ін. Інколи нереспіраторні симптоми домінують або можуть бути єдиними. Наприклад, у пацієнтів старшого віку з нейрокогнітивними розладами, як правило, розвиваються загальні прояви (гарячка, загальна слабість, втомлюваність, головний біль, порушення свідомості тощо) без респіраторних симптомів.

Також у хворих часто реєструють кон'юнктивіт, ураження шкіри: макулопапульозний, уртикарний та везикулярний висип. Переважно в дітей і молодих людей із підтвердженою COVID-19 або підозрою щодо неї можуть утворюватися червонувато-пурпурові вузлики на шкірі дистальних відділів кінцівок (COVID-пальці), хоча взаємозв'язок їх виникнення із SARS-CoV-2 ще чітко не встановлений.

Унаслідок варіативності клінічних проявів COVID-19 – від без- або малосимптомних форм до критичного перебігу з розвитком поліорганних ускладнень – доцільно розглянути клінічну картину залежно від тяжкості захворювання. Однак слід зазначити, що критерії ступеня тяжкості можуть змінюватися з урахуванням клінічних рекомендацій та результатів клінічних випробувань, а стан пацієнта, як правило, змінюється з часом.

*Безсимптомна інфекція* можлива, хоча кількість пацієнтів, які залишаються по-справжньому безсимптомними протягом усього перебігу хвороби, точно невідома. Діагноз встановлюють за допомогою ПЛР або ретроспективно на підставі результатів серологічних досліджень.

*Легкий ступінь.* У пацієнтів з легким перебігом симптоми інтоксикації не виражені або відсутні; можуть спостерігатися різні ознаки і симптоми (наприклад, субфебрильна гарячка, біль у горлі, загальна слабість, головний біль, біль у м'язах, нудота, блювання, діарея, втрата смаку та відчуття запаху). У них немає задишки у стані спокою і при фізичному навантаженні. Незначне ураження легень можна виявити тільки під час інструментальних досліджень, зокрема КТ ("матове скло"). У пацієнтів старшого віку і тих, які мають супутні захворювання, ризик подальшого прогресування захворювання підвищений.

*Середній ступінь тяжкості* визначається як захворювання нижніх дихальних шляхів під час клінічного обстеження (крепітація, вологі хрипи, притуплення перкуторного звуку) або візуалізації, без ознак ГДН; концентрація кисню в крові, або сатурація ($SpO_2$), становить ≥ 94 %. З огляду на те що при COVID-19 ураження легень може швидко прогресувати, за пацієнтами із середньотяжкою формою захворювання слід ретельно спостерігати.

*Тяжкий ступінь.* Стан пацієнтів з COVID-19 слід оцінити як тяжкий, якщо $SpO_2$ < 94 %, частота дихання понад 30 за 1 хв, $PaO_2/FiO_2$ < 300 мм рт. ст. або зареєстроване прогресивне збільшення легеневих інфільтратів понад > 50 % протягом доби. У цьому випадку може спостерігатися швидке клінічне погіршення стану.

*Украй тяжкий ступінь* пов'язаний з наявністю однієї з таких ознак: ГРДС, сепсису, порушень свідомості, поліорганної недостатності, тромботичних ускладнень або ускладнень з боку ЦНС (енцефаліт, геморагічна некротична енцефалопатія).

Тривалість COVID-19 варіює і залежить від віку, супутніх захворювань та ступеня тяжкості. Найчастіше стан пацієнтів з легким перебігом відновлюється відносно швидко (протягом 2 тиж.), тоді як у багатьох осіб з тяжкою формою захворювання період реконвалесценції є довшим (до 3 міс.). Крім того, збільшується кількість повідомлень про пацієнтів, у яких спостерігаються стійкі симптоми та/або функціональні розлади після перенесеної гострої форми COVID-19. Залежно від часу, коли симптоми хвороби виникли і протягом якого зберігаються, можна виділити такі форми:

- Гостра коронавірусна інфекція: ознаки та симптоми COVID-19, що зберігаються до 4 тиж.
- Тривала симптоматична коронавірусна інфекція: ознаки та симптоми COVID-19, що зберігаються від 4 до 12 тиж.
- Постковідний синдром: ознаки та симптоми, які розвиваються під час або після інфекційного захворювання, що відповідає COVID-19, зберігаються довше ніж 12 тиж. і не пояснюються альтернативним діагнозом.

Серед симптомів постковідного синдрому найчастіше виникають втомлюваність, задишка, біль у грудях, кашель та когнітивний дефіцит.

## УСКЛАДНЕННЯ

Найпоширеніші ускладнення COVID-19 включають дихальну недостатність (ГРДС), тромбоемболіч-

ні (венозна тромбоемболія та артеріальні тромбози), серцево-судинні (аритмії, міокардити, серцева недостатність, кардіогенний шок) і неврологічні ускладнення (ковід-енцефаліт, гостра некротична енцефалопатія, синдром Гієна—Барре), а також ниркову недостатність. У дітей повідомляють про розвиток мультисистемного запального синдрому. Крім того, можливе приєднання вторинної інфекції (бактерійної або грибкової).

## ДІАГНОСТИКА

У загальному аналізі крові найчастіше виявляють лімфоцитопенію, збільшення кількості нейтрофілів; можлива незначна тромбоцитопенія (35 %) або, рідше, тромбоцитоз. Тромбоцитопенія є ознакою тяжкого перебігу COVID-19. Біохімічний моніторинг пацієнтів має вирішальне значення для оцінювання ступеня тяжкості й ознак прогресування захворювання у процесі лікування. До таких тестів належать визначення активності ЛДГ, АлАТ та АсАТ, креатинкінази, рівня азоту сечовини, креатиніну, загального білірубіну, тропонінів, С-реактивного білка, феритину, альбуміну, калію і лактату.

Найбільш загальні порушення системи гемостазу включають підвищення рівнів D-димеру, фібриногену, продуктів деградації фібрину, протромбінового часу, активованого часткового тромбопластинового часу, фактора фон Віллєбранда, фактора VIII, зменшення кількості тромбоцитів і нормальні рівні природних антикоагулянтів, таких як протеїни С і S, антитромбін III.

Серед методів візуалізації золотим стандартом є КТ. Загальні особливості КТ легень у пацієнтів з коронавірусною хворобою — двобічне ураження легень, характерне помутніння ("матове скло"), ділянки консолідації легеневої тканини, симптом "бруківки", ознаки повітряної бронхограми і стовщення внутрішньочасточкових перегородок; у пізніх стадіях захворювання — змішаний малюнок з ділянками "матового скла" та консолідації. Рентгенографію ОГК у передній прямій і бічній проекціях проводять в амбулаторних і стаціонарних умовах як частину програми обстеження за підозри на коронавірусну інфекцію. Найчастішими рентгенологічними знахідками є інфільтративні тіні. Патологічний процес переважно має двобічний полісегментарний характер. Плевральний випіт є нечастою знахідкою. Слід пам'ятати, що чутливість рентгенографії ОГК при COVID-19 становить близько 70 %.

Унаслідок розвитку пандемії COVID-19 використання УЗД легень біля ліжка хворого швидко визнали інструментом для діагностики і моніторингу вираженості та характеру ураження легень. Зазвичай ультразвук не передається через анатомічні структури, заповнені газом, і тому паренхіму легень не вдається візуалізувати глибше від плевральної лінії. Однак при розвитку патологічного процесу змінюється повітряність легеневої тканини, що призводить до виникнення тих чи інших ехогенних артефактів. УЗД легень — це дослідження, що проводиться в режимі реального часу і завдяки цьому дає змогу оцінити характер патологічного процесу в легенях. На початку захворювання УЗД легень виявляє ознаки локального інтерстиційного синдрому, що може бути невидимим на рентгенограмі, а КТ — поодинокі вогнища "матового скла". У разі прогресування захворювання, коли кількість патологічних вогнищ збільшується, під час КТ візуалізуються множинні ділянки "матового скла", що відповідає множинним В-лініям при УЗД; надалі процес стає багатовогнищевим. Після розвитку ексудативних змін у легенях за допомогою УЗД виявляють "білу легеню", водночас можуть формуватися ділянки альвеолярної консолідації. У разі транслобарної консолідації легенева тканина візуалізується як паренхіматозне утворення з можливими ознаками повітряної бронхограми (динамічної чи статичної), оцінювання яких впливатиме на вибір параметрів вентиляції та лікувальної тактики.

Для *специфічної діагностики* COVID-19 використовують багато тестів з різними експлуатаційними характеристиками. Вибір та інтерпретація тестів на наявність SARS-CoV-2 необхідно проводити з урахуванням показань до застосування, зокрема поширеності SARS-CoV-2 у популяції, в якій здійснюють тестування, і стану обстежуваної особи (ознаки, симптоми, контакти). Тести ампліфікації нуклеїнових кислот і тести на антигени використовують як діагностичні для виявлення інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. Тести ампліфікації нуклеїнових кислот за допомогою ПЛР — високочутливі й високоспецифічні тести для діагностики SARS-CoV-2, що виявляють один або кілька генів РНК вірусу і визначають поточну або нещодавно перенесену інфекцію, але через тривалий період ідентифікації вірусної РНК не завжди є прямими доказами наявності вірусу, здатного до реплікації або передачі іншим особам. Тести на антиген — це імунологічні дослідження, які визначають наявність специфічного вірусного антигену. Зазвичай вони мають подібну специфічність, але менш чутливі. Більшість із них не такі високовартісні, як тести ампліфікації нуклеїнових кислот; їх можна виконати на місці надання допомоги й отримати результат за лічені хвилини, отже, вони придатні для використання у скринінгових програмах для швидкого виявлення осіб, які можуть бути заразними. Матеріалом дослідження є зразки з носоглотки або носа.

Серологічну діагностику нині застосовують для виявлення перенесеної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. Залежно від часу інфікування і часу проведення дослідження тест може не виявити антитіл у людини з поточною інфекцією. Серологічне дослідження не замінює вірусологічне тестування; його не слід застосовувати для визначення наявності або відсутності гострої коронавірусної інфекції.

## ЛІКУВАННЯ

У період розпалу пандемії тривають дослідження з питань лікування COVID-19 та супутніх ускладнень. Щодня з'являються нові дані рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних і ретроспективних когортних досліджень та спостережень серії випадків. Усе більшого значення набуває той факт, що клініцисти використовують універсальну структуру поетапного прогресування COVID-19 для

надання цілеспрямованої терапії, яка може врятувати життя. Тому важливо застосовувати структурований підхід з урахуванням клінічного перебігу захворювання, щоб розрізнити стадію, коли домінантною є вірусна фаза (переважно 1-й тиждень хвороби), а коли — запальна реакція в організмі пацієнта (2—3-й тиждень хвороби).

Під час вірусної фази найбільшу клінічну ефективність очікують від противірусного лікування. На сьогодні у світі як етіотропні засоби застосовують фавіпіравір, ремдесивір, комбіновані моноклональні антитіла проти SARS-CoV-2 (не зареєстровані в Україні). Лікування протягом 1-го тижня хвороби здебільшого проводять в амбулаторних умовах з дотриманням режиму самоізоляції хворого; основними заходами в цей період є повноцінне харчування та відповідна регідратація, а також симптоматичне лікування — застосування жарознижувальних засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) і вітамінотерапії (вітамін С, D, вітаміни групи В). Окрім цього рекомендують проводити санацію ротоглотки антисептичними засобами, що зменшує вірусне навантаження у верхніх дихальних шляхах, тим самим знижуючи ризик розвитку симптоматичної фази та, ймовірно, ступінь тяжкості захворювання.

Під час фази імунних порушень (на стаціонарному етапі лікування) киснезалежні пацієнти потребують кисневої терапії; їм надають положення "лежачи на животі", оскільки це допомагає розкритися альвеолам, що спалися, і підвищити концентрацію кисню в крові. До попереднього лікування слід додати низькомолекулярні гепарини, ГКС, інгібітори янус-кінази (не зареєстровані в Україні). Антибіотикопрофілактику не слід проводити у хворих з COVID-19 (винятком можуть бути пацієнти з тяжкими супутніми захворюваннями — декомпенсованим цукровим діабетом, імуносупресією та імунодефіцитом й у хворих, які перебувають на ШВЛ.

Для хворих з тяжким перебігом захворювання, що супроводжується прогресуванням інтоксикаційного синдрому і ГДН, а також негативною динамікою лабораторних показників при недостатній ефективності кисневої терапії слід розглянути доцільність проведення неінвазивної вентиляції легень, ШВЛ або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО). Також у літературних джерелах є рекомендації щодо проведення пульс-терапії високими дозами ГКС, застосування 10 % людського імуноглобуліну для внутрішньовенного введення, інгібіторів інтерлейкінів 6, 10. У разі приєднання бактерійної чи грибкової інфекції потрібно призначати протимікробні та/або протигрибкові засоби. Пацієнтам, у яких розвивається венозна тромбоемболія під час госпіталізації з діагнозом COVID-19, у схему лікування рекомендують включати терапевтичні дози низькомолекулярних гепаринів. Лікування COVID-19 в Україні регламентоване протоколом "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)", затвердженим Наказом МОЗ України № 930 від 13.05.2021 р., стандартом екстреної медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)", стандартом медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)" та клінічною настановою "Клінічне ведення пацієнтів з COVID-19".

Реабілітацію пацієнтів після перенесеного COVID-19 та спостереження за ними здійснюють сімейні лікарі, кардіологи, неврологи, реабілітологи та інші фахівці, згідно з Протоколом надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) і реконвалесцентам (Наказ МОЗ України № 771 від 20.04.2021).

### ПРОФІЛАКТИКА

Основні методи профілактики є неспецифічними: госпіталізація хворого, застосування індивідуальних масок одноразового використання, обмеження контактів людей в умовах напруженої епідемічної ситуації, використання лікарських засобів, що активують систему неспецифічного захисту (вітамін С, вітаміни групи В, вітамін D, препарати цинку, препарати омега-3 ненасичених жирних кислот тощо).

Для *специфічної профілактики* розроблено кілька видів вакцин (мРНК-вакцини, векторні вакцини, інактивовані вакцини). Усі вакцини отримали дозвіл ВООЗ на екстрене застосування, тобто використання неліцензованих вакцин в умовах надзичайної ситуації.

# ТЯЖКИЙ ГОСТРИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ

ТГРС (англ. SARS — *Severe Acute Respiratory Syndrome*) — інфекційне захворювання, яке виявило здатність до небезпечного епідемічного поширення, у тому числі внутрішньолікарняного, з переважанням повітряно-краплинного механізму передачі інфекції й ураженням дихальної системи, у тяжких випадках — з розвитком пневмонії, що супроводжується вираженою ГДН.

### ВСТУП

Захворювання вперше було виявлено в листопаді 2002 р. у провінції Гуандун (Китай) із подальшим поширенням і реєстрацією хвороби у В'єтнамі, Гонконгу, Канаді, США і ще 32 країнах світу.

Під час епідемії ТГРС у 31 країні світу, за офіційними даними, зареєстровано 8461 хворого і більше ніж 900 померлих. Завдяки проведенню комплексу протиепідемічних заходів світовій спільноті вдалося ліквідувати епідемію ТГРС уже до 19 травня 2004 р. (на початку травня 2004 р. було зареєстровано останні (до сьогодні) три випадки, пов'язані із внутрішньолабораторним зараженням). Однак вважають, що хвороба не зникла, тому що має свої джерела в дикій природі. Нині вона підпадає під регуляцію Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року. За місцями можливого розвитку ТГРС проводять епідеміологічні спостереження.

### ЕТІОЛОГІЯ

До епідемії ТГРС віруси родини Coronaviridae вважали одними з найчастіших збудників нетяжких ура-

жень верхніх дихальних шляхів; тяжкі форми захворювання виникали лише при імунодефіцитних станах. Навпаки, у тварин ці збудники зумовлюють тяжкі захворювання — перитоніт, гепатит, гастроентерит тощо. Коронавіруси належать до РНК-вірусів, поверхня яких вкрита булавоподібними виростами (див. Коронавірусна інфекція). Їх об'єднано в три групи: 1-а та 2-а групи представлені вірусами, що спричинюють захворювання у тварин, 3-я група — вірусами, що уражують птахів. Збудників, які зумовлюють захворювання у людей, включено в 1-у та 2-у групи.

Збудником ТГРС є бетакоронавірус SARS-CoV, що являє собою одноланцюгову РНК. SARS-CoV не циркулював у людей до 2003 р. і виник у людській популяції від тварин. Кажани є найбільш вірогідним резервуаром тварин для SARS. У 2004 р. CDC (США) заборонив імпорт цивет, коли у них був знайдений вірус, подібний до SARS. Збудник ТГРС є мутантом із 2-ї групи. Відомо 4 штами ТГРС-АКВ. За даними секвенування геному, це вірус нової групи, що походить від коронавірусів великої рогатої худоби і вірусу інфекційного бронхіту птахів. Його виявлено в багатьох органах і секретах людей, померлих від ТГРС: легенях, нирках, мокротинні, мазках із верхніх дихальних шляхів. У розвитку ТГРС, можливо, певну роль відіграють інші неідентифіковані патогени, а також коінфекція.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерело інфекції — хворий із ТГРС. Роль тварин як джерела інфекції для людини не доведена, однак цивети з родини віверових і кажани вважаються резервуарами збудника. Є припущення, що саме кажани слугують природним джерелом ТГРС. На сьогодні неуточненим залишається питання про можливе носійство в осіб, які одужали від цього захворювання.

Механізм передачі — повітряно-краплинний (аерозольний і пиловий). Зараження ймовірніше в умовах тісного побутового контакту, зокрема сімейного і внутрішньолікарняного. Відзначено багато випадків зараження медичних працівників, а також осіб, які відвідували хворих. У цих випадках передача збудника відбувалась унаслідок потрапляння виділень хворих у ротову порожнину, на кон'юнктиву. Певну роль у передачі інфекції у приміщенні відіграють вентиляційні системи. Вважають, що хворий стає епідеміологічно безпечним через 10 днів від моменту клінічного одужання. Поширення ТГРС в інших країнах і на континентах зумовлене пересуванням хворих по маршрутах авіаліній.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез вивчений недостатньо. Ймовірно, розвивається дефіцит сурфактанту, що спричиняє ГРДС. Уже через 5—7 днів від початку захворювання виникає вогнищева пневмонія, яка швидко перетворюється на зливну часткову. Уражуються клітини СМФ, розвивається лімфопенія, пригнічується синтез інтерферону. Новий коронавірус має виражений імуносупресивний ефект, що зумовлює часте приєднання грибкової та бактерійної інфекції.

Мембранний білок SARS-CoV взаємодіє з кіназою Ікарра В (IKK) та пригнічує активність ядерного фактора — kappa B (NF-kappa B), зменшує експресію циклооксигенази-2 (COX-2), що сприяє патогенезу ГРВІ.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у розділі XXII "Коди для спеціальних цілей", блоці "Попереднє розташування хвороб неясної етіології", класі "ТГРС" під кодом U04.9 вирізняють ТГРС, неуточнений.

Інкубаційний період у середньому триває від 2—7 до 10 днів. Початок хвороби гострий, з ознобом і підвищенням температури тіла до 38 °С і вище. Виникають головний біль, нездужання, запаморочення, міалгії, інколи помірний катаральний синдром, сухий кашель, біль у горлі.

У клінічному перебігу ТГРС можна виділити три періоди:

1. Продромальний період (3—5 днів). Характеризується гарячкою, ознобом, загальною слабістю, міалгією. Респіраторні прояви не виражені, на 2—7-у добу з'являється непродуктивний кашель. Особливістю є відсутність нежитю.

2. Наростання респіраторних розладів. Розвивається на 3-ю—7-у добу від початку захворювання. Ознаками цього періоду є поява задишки, наростання гіпоксемії. Під час аускультації дихання в легенях ослаблене, можна вислухати крепітацію; свистячі хрипи не характерні. У деяких хворих симптоми хвороби самостійно зникають через кілька днів, але наприкінці 1-го тижня захворювання у 10—12 % хворих розвивається ГРДС, що потребує переведення на ШВЛ. Незалежними факторами ризику тяжкого перебігу захворювання є вік понад 60 років і наявність ХВГВ, особливо якщо для його лікування використовували ламівудин.

3. Період нової хвилі хвороби. Починається після 7—8 діб захворювання й у 85 % випадків характеризується виникненням гарячки. Можлива поява діареї, на рентгенограмах з'являються нові вогнища ураження легень (мал. 20).

Перебіг ТГРС не супроводжується будь-яким висипом, а також периферичною лімфаденопатією.



**Мал. 20. Пневмонія при ТГРС** (задні сегменти нижньої частки правої легені; КТ)

## ДІАГНОСТИКА

Оскільки ТГРС не має специфічних симптомів, експерти CDC і ВООЗ у 2003 р. оприлюднили клінічні, лабораторні та епідеміологічні критерії, що за підозри на ТГРС дають змогу звузити діагностичний пошук.

*Клінічні критерії:*

- безсимптомний чи легкий перебіг респіраторного захворювання;
- респіраторне захворювання середньої тяжкості:
  - температура тіла нижче 38 °С й одна чи більше клінічних ознак респіраторного захворювання (кашель, задишка або гіпоксія);
- тяжке респіраторне захворювання:
  - температура тіла вище 38 °С й одна чи більше клінічних ознак респіраторного захворювання (кашель, задишка або гіпоксія)

та

  - рентгенологічні ознаки пневмонії чи ГРДС, або дані аутопсії (ознаки пневмонії чи ГРДС без ідентифікованої причини).

*Епідеміологічні критерії:*

- подорож (включно із транзитним перебуванням в аеропорту) протягом 10 днів перед початком захворювання до регіону із натепер чи нещодавно задокументованим або підозрюваним популяційним (суспільним) поширенням ТГРС;
- близький контакт (догляд або проживання з особою із підтвердженою чи підозрюваною ТГРС-інфекцією або висока ймовірність прямого контакту з респіраторним секретом чи/та біологічними рідинами) протягом 10 днів до появи ознак захворювання.

*Лабораторні критерії:*

1. Підтверджений:
- виявлення антитіл до ТГРС-АКВ зі зразків, отриманих протягом гострого періоду захворювання, або через 21 день від початку захворювання;
- виявлення РНК ТГРС-АКВ у двох зразках за допомогою ПЛР;
- виділення ТГРС-АКВ.

2. Негативний:
- відсутність антитіл до ТГРС-АКВ у сироватці крові, узятій через 21 день і більше від моменту появи клінічної симптоматики.

3. Невизначений:
- лабораторні дослідження або не проводились, або є неповними.

*Класифікація клінічних випадків:*

- ймовірний випадок: відповідає клінічним критеріям тяжкого ГРЗ невідомої етіології з 1 лютого 2003 р. та епідеміологічним критеріям; лабораторні критерії підтверджені, негативні чи невизначені;
- підозрюваний випадок: відповідає клінічним критеріям середньої тяжкості ГРЗ невідомої етіології з початком захворювання із 1 лютого 2003 р. та епідеміологічним критеріям; лабораторні критерії підтверджені, негативні чи невизначені.

У загальному аналізі крові спостерігають нормоцитоз або лейкопенію на тлі вираженої лімфопенії і тромбоцитопенії. Зміни в легенях варіюють від інтактної рентгенологічної картини до поширеної двобічної багатофокусної інфільтрації легеневої тканини. Майже в 50 % випадків виникають однобічні монофокусні затемнення, в інших випадках — двобічні багатофокусні затемнення. Характерною ознакою є відсутність плеврального випоту, деструктивних змін у легенях і внутрішньолегеневої лімфаденопатії.

У біохімічному аналізі крові можна виявити підвищення активності КФК, АлАТ і АсАТ.

*Специфічна діагностика* ґрунтується на:

1. ІФА (ELISA), що дає змогу визначити титр IgM та IgG у сироватці крові.
2. РНІФ — вірогідно визначає титр IgM у плазмі крові пацієнтів із ТГРС через 10 днів після появи перших симптомів захворювання.
3. ПЛР.

Усі результати серологічних тестів можна остаточно інтерпретувати через 21 день від початку захворювання. Позитивний результат серологічного дослідження вказує на попереднє інфікування ТГРС-АКВ. Лише сероконверсія негативного результату на позитивний або 4-разове наростання титру антитіл у крові, узятій у гострий період хвороби і період реконвалесценції, свідчить про нещодавно перенесене захворювання, спричинене ТГРС-АКВ.

## ЛІКУВАННЯ

На сьогодні не розроблено остаточний протокол лікування ТГРС. Застосування різних антибіотиків, інгібіторів нейрамінідази, рибавірину не дало позитивного ефекту. Є думка, підтверджена даними експериментальних досліджень на мавпах, що комбінація інтерферону з ГКС може бути результативною при ТГРС. При розвитку ГРДС розпочинають інтенсивну терапію, хворих переводять на ШВЛ.

## ПРОФІЛАКТИКА

Основні методи профілактики неспецифічні, передбачають госпіталізацію хворого, застосування індивідуальних масок одноразового використання, обмеження контактів людей в умовах напруженої епідемічної ситуації, використання лікарських засобів, що активують систему неспецифічного захисту (адаптогени, індуктори ендогенного інтерферону). Засоби специфічної профілактики не розроблено.

# БЛИЗЬКОСХІДНИЙ КОРОНАВІРУСНИЙ РЕСПІРАТОРНИЙ СИНДРОМ

Близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром (БКРС; англ. MERS — *middle east coronavirus respiratory syndrome*) — захворювання з переважним ураженням органів дихання, яке спричинює представник роду бетакоронавірусів, підродини Corona-

virinae, що в 2013 р. отримав офіційну назву "коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому".

## ВСТУП

Захворювання вперше було виявлене в Саудівській Аравії у 2012 р. На момент написання цього розділу експертні групи ВООЗ не прийшли до висновку — чи потрібно ввести БКРС у регулятивну частину Міжнародних медико-санітарних правил 2005 року, як це було зроблено у випадку ТГРС і коронавірусної хвороби (COVID-19), хоча фахівці висловлюють занепокоєння через швидке поширення хвороби і не виключають можливості застосування цих правил щодо БКРС. До травня 2015 р. захворювання реєстрували переважно на території Аравійського півострова, а випадки занесення коронавірусу БКРС до віддалених країн були поодинокими аж до виникнення епідемії в Республіці Корея. У 2016 р. ця епідемія стала винятком, усі подальші випадки розвивалися у жителів Аравійського півострова, що свідчить про ендемічний характер БКРС.

Згідно з повідомленнями ВООЗ, станом на 11 березня 2021 р. у світі зареєстровано 2574 підтверджені випадки захворювання та 886 смертей. Станом на сьогодні випадки БКРС виявлені у багатьох країнах світу.

## ЕТІОЛОГІЯ

Вірус MERS-CoV належить до бетакоронавірусів. Віріон містить РНК, білки, ліпіди, вуглеводи. Ліпіди входять до складу ліпопротеїдної оболонки, вуглеводи — до складу глікопротеїдів. Вони оточені поверхневими булавоподібними виростами завдовжки 12—24 нм (див. Коронавірусна інфекція). Вирости розташовані вдвічі рідше, ніж «шипи» на поверхні вірусу грипу, легко відламуються при зберіганні й очищенні вірусу, руйнуються бромелайном і трипсином. У серцевині віріона розрізняють центральне тіло і матрикс. Центральне тіло являє собою нуклеокапсид діаметром 14—16 нм, утворений нитками діаметром 9 нм. Матрикс розташований між нуклеокапсидом і ліпопротеїдною оболонкою. Геном вірусу містить 30 119 нуклеотидів, з яких формуються 10 відкритих рамок трансляції. Віруси розмножуються у цитоплазмі інфікованих клітин. У людини вірус має сильний тропізм до клітин бронхіального епітелію без війок; він ефективно ухиляється від захисних імунних реакцій і пригнічує продукування інтерферону в цих клітинах. Тропізм MERS-CoV унікальний тим, що мішенню більшості респіраторних вірусів слугують клітини, що мають війки. Дипептидилпептидаза 4 є функціональним клітинним рецептором для цього вірусу.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Збудник має зоонозне походження. За результатами низки досліджень, специфічні антитіла наявні в одногорбих верблюдів. Їх вважають основним джерелом зараження людей MERS-CoV. Вірус виділяють із сечі, крові, різних органів верблюдів. Є припущення, що в минулому передача цього коронавірусу верблюдам відбулася від невстановленого виду кажанів, але повідомлень про виділення з них вірусу поки що немає. Людина — малоактивне джерело інфекції. Дослідження на наявність антитіл у таких тварин, як кози, корови, вівці, буйволи, свині й дикі птахи, не дало позитивних результатів. Розуміння того, як відбувається зараження людей від верблюдів, стане вирішальним для припинення поширення цієї хвороби. За даними аналізу проведених епідеміологічних спостережень, для БКРС не властивий той активний повітряно-краплинний механізм передачі інфекції, що реалізується при грипі, кору тощо. Є міркування, що передача вірусу людям може здійснюватися внаслідок прямого контакту — уживання молока і м'яса верблюдів. Передача збудника БКРС від людини до людини відбувається за пасивним повітряно-краплинним механізмом — при тісному контакті з інфікованою особою, найімовірніше, під час розмови, при поцілунках, догляді за пацієнтом у медичних закладах і вдома, у разі користування спільним посудом, предметами побуту тощо. Частою при БКРС є внутрішньолікарняна передача.

Сприйнятливість людини до кінця не з'ясована. Особи, які працюють з верблюдами, можуть частіше заражатися вірусом БКРС. Є повідомлення про найтяжчий перебіг захворювання в осіб похилого віку, пацієнтів з ослабленою імунною системою, супутніми хронічними хворобами, такими як рак, захворювання легень і цукровий діабет. Частота безсимптомної інфекції варіює від 12,5 до 25,1 %. Особливий інтерес становить той факт, що більшість безсимптомних випадків зареєстровано у дітей (до 80 %). Стосовно тривалості постінфекційного імунітету даних дуже мало.

## ПАТОГЕНЕЗ

Багато ланок патогенезу БКРС ще не вивчені. Ймовірно, недостатнє продукування сурфактанту спричинює злипання альвеол через підвищення поверхневого натягу рідини в них, що стимулює розвиток ГРДС. Уражуються клітини СМФ, розвивається лімфопенія, пригнічується синтез інтерферону. Загалом патогенез БКРС, швидше за все, схожий на патогенез ТГРС і COVID-19, хоча поки що не виявлено клінічно значущі супресивні властивості збудника БКРС, як в інших "зоонозних" коронавірусів.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Через відносно нещодавнє виникнення БКРС у світі поки що неможливо зробити повноцінний опис клінічної симптоматики хвороби. Саме тому в МКХ-10 версії 2019 р. відсутній код БКРС, його класифікують як B34.2 "Коронавірусна інфекція, неуточнена". У МКХ-11 пропонується код 1D64. Клінічні прояви загалом нагадують звичайну ГРВІ: гарячка, кашель, задишка, іноді діарея. У міру прогресування хвороби може розвинутися тяжкий ГРДС, часто з виникненням пневмонії. У деяких випадках реєструють ГНН. Причиною смерті хворих є ГДН і ГНН; загалом помирають до 36—40 % захворілих.

## ДІАГНОСТИКА

Клініко-епідеміологічна діагностика ґрунтується на тому, що підозрілий на БКРС випадок — це наяв-

ність ознак ГРВІ у пацієнта, який був у відповідних ендемічних регіонах, де циркулює збудник БКРС, мав контакти з тваринами або з хворими на підтверджений БКРС. При такій підозрі потрібно провести лабораторну діагностику для встановлення діагнозу. На сьогодні основним методом є ПЛР. Для її проведення беруть назофарингеальний та орофарингеальний мазок, мокротиння, рідину після промивання бронхів, кров пацієнта. Позитивний результат ПЛР повністю підтверджує діагноз БКРС. У разі негативного результату ПЛР і високого ступеня клініко-епідеміологічної підозри проводять ІФА: наявність у крові пацієнта IgM до збудника БКРС теж підтверджує діагноз.

## ЛІКУВАННЯ

Специфічне лікування на сьогодні не розроблене. Отримані позитивні результати експериментального лікування ремдесивіром. Застосовують респіраторну підтримку — підключення хворих з тяжким перебігом і розвитком ГРДС до апарату ШВЛ. Призначають патогенетичну терапію. Перспективними для лікування вважають плазму крові реконвалесцентів, препарати інтерферону, поліклональні та моноклональні антитіла.

## ПРОФІЛАКТИКА

Наразі специфічна профілактика не розроблена. Вакцини проти БКРС не винайдено. Загальна профілактика ґрунтується на застосуванні запобіжних заходів при відвідуванні ферм, ринків, комор, стадіонів для верблюжих гонок тощо, де наявні верблюди та інші тварини. Необхідно дотримуватися загальних заходів гігієни, включаючи регулярне миття рук до і після контакту з тваринами, уникати прямого контакту із хворими тваринами. Термічно оброблені продукти тваринного походження є безпечними для споживання в разі дотримання технології приготування. Слід уникати контакту термічно оброблених продуктів з необробленими. Верблюже м'ясо і молоко можна вживати виключно після пастеризації, варіння або іншої термічної обробки. Особи з групи ризику щодо тяжкого перебігу БКРС повинні уникати контакту з верблюдами, не пити сире верблюже молоко або їсти м'ясо, яке не було належним способом приготовлене. Загальні заходи щодо запобігання розвитку внутрішньолікарняних інфекцій і біологічного контролю мають вирішальне значення для профілактики можливого поширення БКРС у медичних закладах. Лікувально-діагностичні маніпуляції, які виконують хворим з підозрюваним або підтвердженим випадком БКРС, необхідно проводити одноразовими інструментами або тими, які можна обробляти відповідними дезінфекційними засобами чи методами. Медичні працівники мають бути навчені й підготовлені для здійснення профілактичних заходів, зокрема бар'єрного захисту тіла: застосування респіратора чи захисної ротової маски, халата, захисних окулярів; миття рук спеціальними дезінфекційними розчинами після кожної маніпуляції тощо. Унаслідок того що не завжди вчасно можна виявити хворих на БКРС через неспецифічні клінічні прояви, медичні працівники завжди повинні застосовувати стандартні запобіжні заходи в певній послідовності під час роботи з усіма хворими, незалежно від їх діагнозу.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Коронавірусна інфекція — вірусне захворювання із групи ГРВІ, що характеризується ураженням верхніх дихальних шляхів і незначно вираженою інтоксикацією з доброякісним прогнозом (за виключенням ТГРС, близькосхідного респіраторного синдрому і COVID-19).
- Коронавіруси містять РНК, оболонку з виростами, яка прикріплюється до віріона за допомогою вузького стебла і розширюється до дистального кінця, нагадуючи сонячну корону під час затемнення (звідси і назва родини).
- ТГРС — хвороба, спричинювана коронавірусом і здатна до небезпечного епідемічного поширення серед людей унаслідок аерозольного шляху передачі; вона підпадає під дію Міжнародних медико-санітарних правил 2005 року і характеризується інтоксикацією, швидким розвитком пневмонії з ГДН. Діагностика ґрунтується на результатах серологічних, молекулярних і генетичних досліджень. Специфічну терапію і профілактику не розроблено.
- Близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром (БКРС) — захворювання з переважним ураженням органів дихання, яке спричинює представник роду Betacoronavirus, підродини Coronavirinae, що в 2013 р. отримав офіційну назву «коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому». Специфічну терапію і профілактику не розроблено.
- Коронавірусна хвороба (COVID-19, англ. *Coronavirus disease 2019*) — інфекційне захворювання з повітряно-краплинним механізмом передачі, яке виявило здатність до небезпечного епідемічного поширення й характеризується ураженням дихальної системи, у тяжких випадках — розвитком пневмонії, що супроводжується вираженою ГДН та ГРДС.
- У більшості випадків коронавірусна хвороба маніфестує загальноінтоксикаційними та респіраторними симптомами: гарячкою (від субфебрильних до фебрильних значень), кашлем, міалгією та головним болем, що нагадує інші респіраторні вірусні інфекції.
- Тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється з наявними факторами ризику, до яких належать ожиріння, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, хронічне обструктивне захворювання легень або інші хвороби легень, злоякісні пухлини (зокрема гематологічні, рак легень та метастатичні пухлини), хронічна ниркова недостатність, стан після трансплантації солідного органа або стовбурових клітин, тютюнокуріння.

- Найпоширенішими ускладненнями COVID-19 є дихальна недостатність (ГРДС), тромбоемболічні (венозна тромбоемболія та артеріальні тромбози), серцево-судинні (аритмії, міокардити, серцева недостатність, кардіогенний шок) і неврологічні ускладнення (ковід-енцефаліт, гостра некротична енцефалопатія, синдром Гієна—Барре).
- Для специфічної діагностики коронавірусної хвороби використовують тести ампліфікації нуклеїнових кислот і тести для виявлення антигенів.
- Лікування пацієнтів з COVID-19 потребує структурованого підходу з урахуванням клінічного перебігу захворювання, щоб розрізнити стадію, коли домінантною є вірусна фаза (переважно 1-й тиждень хвороби), а коли — запальна реакція в організмі пацієнта (2—3-й тиждень хвороби).
- Для специфічної профілактики застосовують кілька видів вакцин (мРНК-вакцини, векторні вакцини, інактивовані вакцини), які отримали дозвіл ВООЗ на екстрене застосування, тобто використання неліцензованих вакцин в умовах надзичайної ситуації.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення коронавірусної хвороби.
2. Яка актуальність ТГРС та БКРС на сучасному етапі?
3. Назвіть механізм передачі коронавірусної хвороби.
4. Які рецептори слугують мішенню для SARS-CoV-2?
5. Схарактеризуйте епідеміологічні особливості коронавірусної хвороби.
6. Назвіть основні патогенетичні ланки COVID-19.
7. Які клінічні прояви характерні для коронавірусної хвороби, ТРГС та БКРС?
8. Опишіть характер ураження легень при коронавірусній хворобі.
9. Назвіть основні ускладнення коронавірусної хвороби, ТРГС та БКРС.
10. Укажіть методи специфічної діагностики коронавірусної хвороби, ТРГС та БКРС.
11. Які основні принципи лікування коронавірусної хвороби?
12. Опишіть методи специфічної профілактики коронавірусної хвороби, ТГРС та БКРС.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. До якої родини належить збудник ТГРС?**

A. Флавівіруси
B. Ретровіруси
C. Герпесвіруси
D. Коронавіруси
E. Параміксовіруси

**2. Яка тривалість інкубаційного періоду при коронавірусній хворобі?**

A. 1—2 дні
B. Близько 1 тиж.
C. 2—14 днів
D. Близько 3 тиж.
E. 5—30 днів

**3. Укажіть офіційну назву збудника коронавірусної хвороби:**

A. SARS-CoV
B. MERS-CoV
C. 2019 nCoV
D. SARS-CoV-2
E. SARS-CoV-19

**4. Який механізм передачі коронавірусної хвороби?**

A. Фекально-оральний
B. Повітряно-краплинний
C. Гемоконтактний
D. Трансмісивний
E. Контактний

**5. Які клінічні прояви характерні для коронавірусної хвороби?**

A. Макулопапульозний висип
B. Гнійні нашарування на мигдаликах
C. Розвиток пневмонії з ознаками ГДН або без неї
D. Іктеричність шкіри та склер
E. Ураження нирок з розвитком ГНН

**6. Назвіть критерії критичного перебігу коронавірусної хвороби:**

A. ГРДС
B. Сепсис
C. Поліорганна недостатність
D. Тромботичні ускладнення
E. Усі відповіді правильні

**7. Які ускладнення характерні для коронавірусної хвороби?**

A. Гепатит
B. ГНН
C. Набряк-набухання головного мозку
D. Гіповолемічний шок
E. ГРДС

**8. Які зміни в загальному аналізі крові типові для коронавірусної хвороби?**

A. Лімфоцитоз

B. Лейкоцитоз

C. Лімфоцитопенія

D. Анемія

E. Усі відповіді правильні

9. **Специфічним методом лабораторної діагностики коронавірусної хвороби є:**

A. Вірусологічне дослідження випорожнень

B. Мікроскопічне дослідження мокротиння

C. Бактеріологічний посів крові

D. Біопроба на лабораторних тваринах

E. ПЛР змивів із носоглотки

10. **Які препарати противірусної дії застосовують у лікуванні коронавірусної хвороби?**

A. Ганцикловір

B. Ацикловір

C. Озельтамівір

D. Рибавірин

E. Ремдесевір

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – D; **2** – C; **3** – D; **4** – B; **5** – C; **6** – E; **7** – E; **8** – C; **9** – C; **10** – E.

# ГРИП

Грип (лат. – *influenza*, фр. – *grippe*) – гостра інфекційна хвороба з періодичним епідемічним поширенням, яка характеризується ураженням верхніх дихальних шляхів із переважанням трахеобронхіту і супроводжується вираженою інтоксикацією і гарячкою.

Нині грип є найпоширенішою інфекційною хворобою на земній кулі. За своє життя на нього декілька разів хворіє майже кожна людина. Під час епідемічних спалахів інфікується до 30–50 % населення ураженого регіону, що призводить до великих економічних витрат.

І досі грип залишається майже неконтрольованою і малокерованою інфекцією. Попри те що показник смертності від неускладненого грипу невисокий і становить 0,01–0,2 %, він різко збільшується в разі виникнення хвороби у пацієнтів похилого і старечого віку й ослаблених хронічними серцево-судинними й легеневими недугами осіб, а також у вагітних і дітей раннього віку. Окрім того, нові пандемічні штами грипу мають здатність уражувати наймолодші верстви населення і спричиняти значно вищу летальність – до 10 %.

Значущість проблеми грипу суттєво посилюється здатністю його збудника обмінюватися генетичною інформацією з вірусами грипу тварин і птахів, що призводить до утворення багаторазових реасортантів – мутантів, які мають нові патогенні властивості й вірулентність.

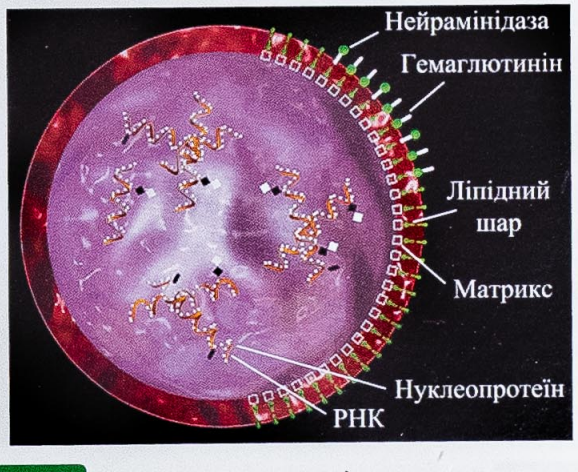
## ЕТІОЛОГІЯ

Збудники грипу належать до різних родів Influenzavirus (A, B і C), родини Orthomyxoviridae. Віруси у складі цих родів мають по одному виду вірусів (нерідко їх називають типами), які характеризуються багатьма біологічними і структурними спільними ознаками, але різняться за антигенною структурою. На сьогодні деякі вірусологи заперечують виділення окремих родів у родині Orthomyxoviridae і вирізняють лише один рід Influenzavirus, куди входять види (типи) A, B і C.

Тип A має багато субтипів. Для типів A і B ще вирізняють серотипи, що виникають через високу природну мінливість вірусів. Віруси грипу – відносно великі сферичні, рідше овальної форми часточки, хоча свіжі штами можуть мати форму ниток. Геном вірусів A і B складається із 8 фрагментів одноланцюгової РНК, які кодують відповідно 10 і 11 вірусних білків, геном вірусу C – із 7 фрагментів РНК, що кодують 9 білків. Фрагменти РНК мають загальну білкову оболонку, що з'єднує їх, утворюючи антигенно-стабільний рибонуклеопротеїн (S-антиген), який і визначає належність вірусу до типу A, B або C. Зовні вірус вкритий подвійним ліпідним шаром, внутрішню поверхню якого формує шар мембранного білка.

Над оболонкою вірусу грипу піднімаються два типи "шипів" (глікопротеїни) – гемаглютинін (H) і нейрамінідаза (N), які належать до поверхневих антигенів вірусу (мал. 21). H – поліпептид, названий так завдяки здатності гемолізувати еритроцити. Він має високу мінливість та імуногенність, забезпечуючи прикріплення вірусу до клітини. Деякі штами вірусу характеризуються видоспецифічністю, яка зумовлена здатністю H зв'язуватися з різними сіаловими кислотами епітелію дихальних шляхів. Так, вірус пташиного грипу зв'язується з альфа-2,3-сіаловими рецепторами, а вірус грипу людини – із 2,6-сіаловими рецепторами. N – це глікопротеїдний комплекс, що визначає ферментативну активність, відповідає за здатність вірусної частинки проникати в клітини хазяїна й виходити із них після репродукції.

H і N є факторами агресії вірусів грипу. Інтенсивність інтоксикації при грипі визначається власти-




**Мал. 21.** Схематична модель вірусу грипу

востями H, а N справляє виражену імуносупресивну дію. Обидва поверхневі антигени здатні змінюватися, у результаті чого з'являються нові антигенні варіанти вірусу. Виділяють 18 різновидів H і 11 різновидів N. Усі вони вражають диких водоплавних птахів; різні поєднання H і N призводять до виникнення 144 комбінацій потенційних субтипів грипу. Віруси, які здатні передаватися від людини до людини, містять H трьох різновидів (H1, H2, H3) і N двох різновидів (N1, N2). Інші різновиди характерні для вірусів грипу тварин (багатьох видів птахів, свиней, собак, коней та ін.). Деякі пташині субтипи здатні уражувати людину в разі певних ситуацій із різною частотою і вираженістю захворювання, але не здатні забезпечити передачу інфекції всередині людської популяції. Натепер відомо, що у людей випадки захворювання обумовлені субтипами H1N1, H3N2.

Вірус грипу А більше вірулентний і контагіозний, ніж віруси грипу В і С. Це зумовлено тим, що вірус грипу А людини містить два різновиди N (N1, N2) і три різновиди H (H1, H2, H3); вірус В — один і один відповідно, тому він має лише різні серотипи всередині самого виду; вірус С містить тільки H і не містить N, але має рецептор, що руйнує ензим. Вірусу С не властива мінливість.

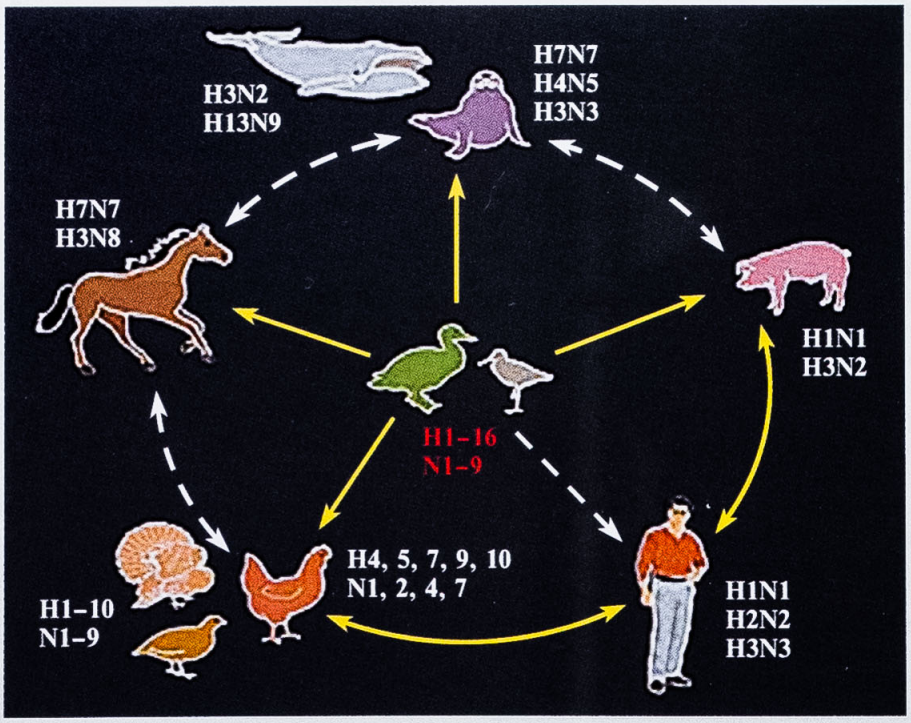
До вірусу грипу А чутливі людина, птахи і деякі ссавці. При одночасному зараженні клітини різними штамами вірусів сегменти їхніх геномів змішуються в різних комбінаціях, тому нові віріони містять набори генів, отримані від різних вірусів. Таку комбінацію фрагментів РНК вірусу називають генетичною перетасовкою, або *реасортацією* (мал. 22). Ідеальною природною ареною для реасортації й появи нових субтипів грипу є свині, оскільки вони чутливі до вірусів людського і пташиного грипу.

Відомо, що антигенна специфічність вірусів грипу досить мінлива. Так, вірусу грипу А властиві два механізми антигенних змін — антигенний дрейф і антигенний шифт.

*Антигенний дрейф* являє собою механізм утворення мутацій, переважно в антигенних ділянках (доменах) H, що призводить до неповної зміни антигенної специфічності H, унаслідок чого цей білок "вислизає" від дії частини антитіл, які утворилися до штаму вірусу грипу, що циркулював до того. Наприклад, грип А H2N2 (Сінгапур) 225/99 через деякий час був виявлений у вигляді нового, дещо зміненого штаму, як грип А H2N2 (Нью-Делі) 033/01. Такі зміни спостерігають майже щороку.

*Антигенний шифт* супроводжується різкою зміною H і/або N. Цей механізм зумовлений здатністю вірусів грипу, геном яких складається із досить незалежних фрагментів РНК, обмінюватися ними при спільному розмноженні двох штамів, у тому числі тих, що належать до різних видів. Причому не тільки між людськими підтипами і серотипами, а й між пташиними і людськими. У цьому випадку в разі заміни гена, що кодує H, одного серотипу на інший серотип виникає варіант з істотними відмінностями в антигенній специфічності, тобто новий субтип. Шифт реєструють 1 раз на 10—12 років і більше. Відсутність у населення імунітету до нього й висока вірулентність збудника призводять до швидкого поширення інфекції в усьому світі — пандемії. Найбільше вивченими є такі пандемії грипу: "іспанський" грип 1918 р. (H1N1); "сінгапурський" грип 1957 р. (H2N2); "гонконгський" грип 1968 р. (H3N2) і "каліфорнійський" грип 2009 р. (H1N1). Менші спалахи реєстрували у 1947, 1976 і 1977 рр.

За вірулентністю й епідеміологічною значущістю віруси грипу В поступаються вірусам грипу А. Швид-




**Мал. 22.** Реасортація вірусу грипу А

кість мутацій усередині вірусу грипу В втричі менша, ніж у вірусу грипу А, проте достатня, щоб спричинити відсутність стійкого імунітету. Їхня мінливість має більш поступовий і повільний характер, що свідчить про епідеміологічні особливості вірусу грипу В — значні епідемії виникають 1 раз на 3—4 роки. Через обмежене коло циркуляції в природі антигенна мінливість цього вірусу обмежується тільки антигенним дрейфом, тому всередині виду В немає субтипів, але є різні серотипи.

Вірус грипу С спричиняє захворювання у людини і свиней, на відміну від вірусів А і В не зумовлює епідемій, але може бути причиною спалахів у організованих дитячих колективах. Підвищення захворюваності на грип С нерідко передує або супроводжує епідемії грипу А і В. У дітей раннього віку і в старших вікових групах грип С перебігає у легкій безсимптомній формі. Для вірусу грипу С характерна значно вища стабільність антигенних і біологічних властивостей. За біологічними характеристиками вірус С більше відрізняється від інших представників родини ортоміксовірусів. Йому властиві низька репродуктивна активність у різних клітинних системах і наявність інших, ніж у вірусів грипу А і В, рецепторів на поверхні. Рецептор-деструкційна активність пов'язана не з N, як у вірусів грипу А і В, а із ферментом нейрамінат-О-ацетилестеразою.

Віруси грипу малостійкі в навколишньому середовищі, за кімнатної температури гинуть протягом кількох годин. Під дією звичайних дезінфекційних розчинів вони швидко гинуть. Нагрівання до 50—60 °С інактивує віруси впродовж кількох хвилин, у замороженому стані за температури -70 °С вони зберігаються роками, не втрачаючи інфекційних властивостей, швидко гинуть під впливом УФО. Експериментально підтверджено, що життєздатність, вірулентність та інфекційні властивості вірусу грипу зберігаються в повітрі приміщень протягом 2—9 год, на папері, картоні, тканинах — 8—12 год, на металевих і пластмасових предметах — 24—48 год, на поверхні скла — до 10 днів, на шкірі рук — протягом 8—15 хв. Зі зниженням відносної вологості повітря термін виживання вірусу збільшується, а в разі підвищення температури повітря до 32 °С скорочується до 1 год. Оптимум розмноження вірусів спостерігають у слабколужному середовищі за температури 37 °С. Як і інші віруси, збудники грипу не чутливі до антибіотиків і сульфаніламідних препаратів, не ростуть на звичайних поживних середовищах. Їх можна виділити з матеріалу, отриманого від хворого в перші дні хвороби (змиви з носоглотки, мокротиння), шляхом зараження курячих ембріонів або культур клітин.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Резервуаром і джерелом збудника є хвора людина, а в окремих випадках — ще й тварини. Епідеміологічну небезпеку інфікованої вірусом грипу людини визначають два чинники: кількість вірусу в слизу верхніх дихальних шляхів і вираженість катарального синдрому. Інфікувальна доза вірусу для людини становить близько 0,0001 мл назального секрету. В інкубаційний період віруси грипу виділяються в одиничних випадках, у розпал захворювання — досить інтенсивно. Рясне виділення вірусу зберігається й у період реконвалесценції після нормалізації температури тіла за наявності залишкових катаральних симптомів у дихальних шляхах; воно триваліше у дітей, ніж у дорослих. Описано окремі випадки виділення вірусу із дихальних шляхів через 20—40 і навіть 150—180 днів від початку захворювання. Нині вивчається можливість довічної персистенції вірусу в організмі людини, як це властиво більшості відомих нереспіраторних вірусів. Найбільшу епідемічну небезпеку становлять хворі на грип зі слабкими проявами інтоксикації, які продовжують вести активний спосіб життя, заражаючи велику кількість людей.

Механізм передачі — повітряно-краплинний. Із краплями слизу під час кашлю і чхання збудник поширюється на відстань до 3—3,5 м. Зараження можливе також через предмети домашнього вжитку (рушник, посуд, дверні ручки, контаміновані руки тощо).

Сприйнятливість населення до грипу дуже висока в усіх вікових групах, але найбільшу кількість захворювань спостерігають у дітей віком від 1 до 14 років, що в 4 рази вище, ніж у осіб похилого віку. Відносно рідкісними є випадки грипу тільки серед дітей перших місяців життя, які одержали пасивний імунітет від матері. Із 6-місячного віку діти можуть легко інфікуватися.

Доведено, що перше проникнення вірусу грипу залишає слід в імунологічній пам'яті людини на все життя. Яким би новим підтипом вона не заразилася через багато років, першими в крові з'являються антитіла не до вірусу, який спричинив хворобу сьогодні, а до того, яким людина перехворіла багато років тому. Імунологічна пам'ять В-лімфоцитів довічно фіксує усі випадки потрапляння вірусів грипу, але найменших змін у структурі N і/або Н достатньо, щоб виникла нова хвороба. Проти таких нових вірусів анамнестичні антитіла не діють. Саме цією здатністю до мінливості визначається імовірність виникнення епідемії та пандемії. Тривалість епідемії грипу зазвичай становить 3—6 тиж. Як правило, вони трапляються восени або взимку. Під час епідемії занедужує 25—40 % населення охопленого грипом регіону. Під час пандемій захворюваність може бути ще вищою. Спалахи грипу збігаються з підвищенням захворюваності на інші респіраторні інфекції, збудниками яких, зокрема, є респіраторно-синцитіальний вірус, коронавірус, риновірус, аденовірус. Епідемії грипу, спричинені вірусом типу А, виникають через кожні 1—2 роки, типу В — 3—4 роки.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вхідними воротами для збудника грипу внаслідок його особливої тропності є циліндричний епітелій, що вистилає трахею і бронхове дерево, включаючи бронхіоли 3-го порядку. У цих клітинах відбувається перший цикл реплікації вірусу, що триває близько 4—6 год. Репродукція вірусів перебігає із надзвичайно високою швидкістю: при потраплянні у верхні дихальні шляхи однієї вірусної часточки вже через 8 год кількість інфекційного потомства сягає $10^3$, а до кінця 1-ї доби — $10^{23}$. Лавиноподібний вихід зрілих віріонів супроводжується масовою загибеллю клітин,

що клінічно проявляється запальними змінами дихальних шляхів і токсинемією. Оскільки реплікація вірусу відбувається в геометричній прогресії, то вже за 1-у добу хвороби досягається вкрай високий рівень токсинемії. Запальний процес найвираженіший у трахеї та бронхах. Патогенетично це позначається на функції зовнішнього дихання, оксигенації крові й збагаченні киснем органів і тканин.

Надалі, у зв'язку з некрозом епітелію і руйнуванням природного захисного бар'єру, вірус із місць первинної локалізації досить швидко потрапляє в кров і внутрішні органи з розвитком вірусемії та генералізації інфекції. Особливістю патогенезу є значна інтоксикація, що розвивається через масивну загибель клітин у результаті інокуляції вірусу. Унаслідок інтоксикації виникає характерне ушкодження судин, знижується їх тонус, підвищується ламкість, збільшується вірогідність розвитку кровотеч.

Тому грип проявляється передусім не стільки генералізацією вірусної інфекції, скільки системною інтоксикацією і геморагічним капіляротоксикозом із переважним ураженням мікросудин верхніх дихальних шляхів, легень і ЦНС. Дуже характерним наслідком системного капіляротоксикозу при грипі є геморагічний набряк перш за все добре васкуляризованих органів — легень, мозку та його оболон. Разом із цим важливу роль у патогенезі грипу відіграють токсико-алергійні й автоімунні реакції. Так, у хворих різко підвищується рівень медіаторів запалення, зокрема ФНП-α, що додатково спричиняє множинне геморагічне ушкодження альвеол і їх некроз.

Отже, вірус грипу справляє:

- цитопатичну (цитолітичну) дію на епітелій бронхів і трахеї, спричиняє його дистрофію, некроз, десквамацію;
- вазоспатичну (вазопаралітичну) дію (повнокров'я, стази, плазмо- і геморагія);
- імуносупресивну дію: пригнічення активності нейтрофілів (сповільнення фагоцитозу), моноцитних фагоцитів (сповільнення хемотаксису і фагоцитозу), імунної системи (розвиток алергії, поява токсичних імунних комплексів).

Патогенетично так звані грипозні пневмонії є геморагічним набряком легень, а запальні процеси, пов'язані з реплікацією вірусу і токсинемією, — це лише тригерний чинник, що індукує капіляротоксикоз, який проявляється згодом у вигляді геморагічного набряку легень, оболон і речовини мозку. Набряк легень у цьому випадку закономірно призводить до гіпоксії, що, у свою чергу, посилює ННГМ із подальшим порушенням життєво важливих функцій.

Вазоспастична й імуносупресивна дія вірусу зумовлює можливість приєднання вторинної інфекції, зокрема в дихальній системі, тому грип може супроводжуватися пневмонією, переважно стафілококовою. Це ускладнення перебігає вкрай тяжко, хворі можуть померти в ранній стадії хвороби. Також можуть активуватися супутні хронічні захворювання — туберкульоз, ревматизм, нефрит.

У гострий період хвороби можна простежити дві фази імунних реакцій. У перші 3—4 доби організм захищається за допомогою неспецифічних речовин — інтерферону, тканинних інгібіторів, рибонуклеази, запальної реакції. Починаючи із 4—5-го дня, з'являються протигрипозні антитіла: гемаглютиніни, віруснейтралізувальні й комплементзв'язувальні.

Отже, у патогенезі грипу виділяють такі основні фази:

- репродукція вірусу в епітелії дихальних шляхів;
- вірусемія, токсичні й токсико-алергійні реакції;
- ураження дихальних шляхів із локалізацією патологічного процесу в будь-якому відділі дихальних шляхів;
- можливість бактерійного ускладнення з боку дихальних шляхів та інших систем організму; упродовж останніх трьох фаз можливий летальний наслідок;
- реконвалесценція.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 випадки грипу і пов'язаних із ним станів класифікують у розділі X "Хвороби респіраторної системи", блоці "Грип та пневмонія", в яких виділяють:

J09 Грип, спричинений визначеними ідентифікованими вірусами

J10 Грип, спричинений ідентифікованим вірусом грипу

- J10.0 Грип з пневмонією, вірус грипу ідентифікований
- J10.1 Грип з іншими респіраторними проявами, вірус грипу ідентифікований
- J10.8 Грип з іншими проявами, вірус грипу ідентифікований

Окремо виділяють:

J11 Грип, вірус грипу не ідентифікований

- J11.0 Грип з пневмонією, вірус грипу не ідентифікований
- J11.1 Грип з іншими респіраторними проявами, вірус грипу не ідентифікований
- J11.8 Грип з іншими проявами, вірус грипу не ідентифікований

Інкубаційний період короткий, варіює від кількох годин до 1—2 діб. У типових випадках хвороба починається гостро. Виділяють два основних синдроми — інтоксикаційний і катаральний (з ураженням дихальних шляхів).

При *інтоксикаційному синдромі* на перший план виходять такі ознаки, як помірний озноб або мерзлякуватість, сильний головний біль із переважною локалізацією в лобовій ділянці й скронях, ломота в тілі, м'язах, іноді артралгії, біль під час рухів очними яблуками або натискання на них, світлобоязнь, сльозотеча, різка загальна слабість, втомлюваність, млявість. Ці прояви в 1-й день захворювання домінують над катаральним синдромом. Загальна слабість у тяжких випадках може спричинювати адинамію. Нерідко вона супроводжується запамороченням і непритомністю. Озноб буває сильним за умови різкого підвищення температури тіла після її зниження внаслідок недоречного при цьому захворюванні застосування хімічних антипіретиків.

Уже з перших годин температура тіла сягає максимальних показників — 38,5—40 °С і вище. Рівень гарячки відображає ступінь інтоксикації, але ототожнювати ці поняття не можна. Іноді за доволі високої

температури ознаки інтоксикації виражені слабко, що переважно спостерігається в пацієнтів молодого віку. Гарячка в них короткочасна, і надалі захворювання проявляється середнім ступенем тяжкості. Температурна реакція при грипі вирізняється гостротою й відносною нетривалістю: що вища температура тіла, то зазвичай коротший період гарячки. Гарячка при грипі триває від 2 до 5 діб, а потім температура тіла знижується прискореним лізисом. У 10—15 % хворих гарячка має двохвильовий характер, що пов'язано з ускладненнями, спричиненими бактерійною мікрофлорою, або загостренням хронічних захворювань.

*Катаральний синдром* на початку хвороби часто невиражений. У деяких випадках він характеризується сухістю й відчуттям дертя в горлі, закладенням носа. Найтиповішою ознакою катарального синдрому є трахеобронхіт, який проявляється відчуттям дертя або болю за грудниною під час дихання, що зумовлено запальним процесом слизової оболонки трахеї та бронхів, грубим надсадним кашлем, іноді нападоподібним із незначною кількістю мокротиння; згодом у ньому можуть з'являтися незначні прожилки крові. Дряпаючий біль за грудниною вважається характерною ознакою грипу. Це може призводити до зростання тиску в системі верхньої порожнистої вени, а в разі підвищеної ламкості кровоносних судин — до появи геморагічного синдрому (носові кровотечі, дрібні крововиливи в слизову оболонку ротоглотки, іноді на шкірі). Під час нестримного сухого кашлю виникає сильний біль у верхніх відділах прямих м'язів живота й міжреберних м'язах по лінії приєднання діафрагми до грудної клітки. Згодом кашель стає вологим. Катаральний синдром триває близько 7—10 діб, найдовше зберігається кашель.

Під час об'єктивного обстеження пацієнтів у перші дні захворювання на грип виявляють гіперемію і набряк обличчя, гіперемію шиї, ін'єкцію судин склер, сльозотечу, помірний кон'юнктивіт. При тяжкому перебігу хвороби спостерігають блідість шкіри із ціанотичним відтінком (як прояв гіпоксії та гіпоксемії).

На слизовій оболонці піднебіння, дужок, задньої стінки горла — виражена гіперемія, що в разі тяжкого перебігу має ціанотичний відтінок (через розлади циркуляції) і супроводжується вираженою ін'єкцією судин м'якого піднебіння. У багатьох хворих виявляють зернистість м'якого піднебіння, рідше — язичка й дужок. Задня стінка горла блискуча на вигляд і має збільшені лімфатичні фолікули. До 3—4-го дня захворювання гіперемія слизових оболонок зменшується і залишається лише ін'єкція судин. На цьому тлі помітнішими стають зернистість м'якого піднебіння і точкові крововиливи.

Слизова оболонка носа зазвичай гіперемована, із ціанотичним відтінком, набрякла, тому вже з 1-го дня захворювання носове дихання утруднене, але кількість виділень із носа невелика. Можуть виникати повнокров'я і набряк нижніх відділів носа, сухість, іноді кровоточивість слизової оболонки носа. Пізніше, як уже зазначалося, з'являються нерясні серозні або слизисті виділення. Значна ринорея грипу не властива. Язик вологий, рівномірно вкритий тонким шаром білого нальоту. Іноді передньошийні лімфатичні вузли трохи збільшуються, але зазвичай лімфаденопатія не характерна.

Під час аускультації легень (за відсутності ускладнень) дихання везикулярне із жорстким відтінком, іноді вислуховують поодинокі сухі хрипи. У разі розвитку первинної грипозної пневмонії наростає задишка, під час перкусії легень нерідко виявляють коробковий звук.

З боку ССС виявляють такі зміни: пульс найчастіше відповідає температурі тіла, рідше відзначають відносну брадикардію або тахікардію. Стійка тахікардія у період розпалу хвороби прогностично несприятлива, особливо в осіб похилого і старечого віку із хронічними захворюваннями серця, судин і органів дихання. Що вираженіша інтоксикація, то сильніше уражується ССС. У багатьох хворих вислуховують приглушення тонів серця, особливо при тяжких формах грипу. У пацієнтів старшого віку, на відміну від осіб молодого віку, можливі скарги на біль у ділянці серця, напади стенокардії. АТ у період розпалу захворювання має тенденцію до зниження.

Зміни з боку травного каналу для грипу не характерні. При тяжких формах апетит знижується аж до анорексії через інтоксикацію. Язик залишається вологим, вкривається білим нальотом. Живіт м'який, неболючий під час пальпації. Печінка і селезінка не збільшені. Частіше спостерігають закрепи, рідко може бути нетривалий пронос. За такими неправильними діагнозами, як грип із кишковим синдромом, або кишкова форма грипу, маскується патологія, спричинена іншими збудниками (аденовірусами, ентеровірусами, шигелами чи сальмонелами), а часом — і дією лікарських засобів. Іноді короткочасна діарея при грипі може бути зумовлена загостренням хронічних захворювань травного каналу. Ці прояви неспецифічні й пов'язані зі змінами тонусу вегетативної нервової системи під дією токсинів. Думка деяких лікарів про "кишкову форму" грипу зовсім безпідставна.

Ураження ЦНС при тяжкому перебігу захворювання проявляються запамороченням, розладами сну, блюванням, ознаками менінгізму: сильним головним болем у поєднанні з безсонням, маренням, багаторазовим блюванням, менінгеальним синдромом за відсутності змін у спинномозковій рідині, окрім підвищеного тиску її. У дорослих, на відміну від дітей, судомний синдром виникає рідко.

При ураженні периферичної нервової системи наявні локальні гіперестезії та парестезії шкіри, невралгії трійчастого нерва, міжреберних та інших нервів. Особливо часто спостерігають функціональні розлади з боку вегетативної нервової системи у вигляді гіперемії обличчя, пітливості, лабільності пульсу.

У разі легкого перебігу грипу температура тіла не перевищує 38 °С і нормалізується через 2—3 дні. Симптоми загальної інтоксикації й катаральний синдром виражені слабко. У деяких випадках за клінічною картиною така форма мало чим відрізняється від ГРЗ іншої етіології.

Перебіг грипу середньої тяжкості характеризується підвищенням температури тіла до 39 °С, вираженими симптомами інтоксикації та ураженням дихальної системи. Гарячка триває до 4—5-ї доби. Цю форму грипу реєструють найчастіше.

Тяжкий перебіг грипу проявляється швидким розвитком і значною вираженістю інтоксикації, гарячки і катаральних ознак. Характерними є:

- гострий початок;
- висока і тривала гарячка (39—40 °С) із різко вираженою інтоксикацією;
- різка загальна слабість аж до повної адинамії;
- сильний головний біль і біль у м'язах, виражена ломота в тілі;
- сонливість або безсоння, запаморочення;
- можливі марення, галюцинації, непритомність, судоми;
- нудота, повторне блювання;
- землистий відтінок шкіри;
- постійна задишка, що посилюється під час рухів;
- позитивний симптом щипка;
- поява менінгеальних симптомів, які прогресують, енцефалітний синдром;
- частий розвиток ускладнень з боку дихальної системи, передусім вірусно-бактерійних пневмоній.

Якщо у перебігу хвороби не виникає ускладнень, то через 2—3 дні хворий починає одужувати: температура тіла знижується, кашель стає м'якшим, зникають головний біль і міалгії. Загальна слабість і розбитість можуть зберігатися ще кілька днів і довше. Катаральний синдром зникає пізніше.

Якщо у хворого вже є імунітет до основних компонентів субтипу вірусу, то при зараженні зміненими внаслідок дрейфу штамами цього субтипу хвороба може перебігати легше, але випадки інфікування новим субтипом, як правило, мають тяжкий перебіг. У разі попереднього щеплення вакциною проти грипу хвороба або не розвивається, або перебігає в легкій формі за умови подібності основних антигенів вакцини і штаму, що інфікує.

Існують певні особливості клінічного перебігу різних субтипів. Так, аналіз перебігу останнього пандемічного субтипу грипу A H1N1 (04/2009 Каліфорнія) виявив низку особливостей:

1. Пік захворюваності припадає на вікову групу 5—24 роки, також висока захворюваність характерна для дітей віком 0—4 роки.
2. Більшість летальних наслідків зареєстровано у віковій групі 25—49 років.
3. До груп ризику належать хворі на бронхіальну астму, хвороби серця, пацієнти із цукровим діабетом і надлишковою масою тіла, вагітні, а також особи, які тривалий час уживають ацетилсаліцилову кислоту.
4. Частіше виникають первинні вірусні пневмонії із розвитком ГРДС.
5. У кожного четвертого хворого виникають блювання і/або діарея.

Натепер проводять світовий моніторинг випадків пташиного грипу субтипів H7N9 і H5N1, при якому зараження людини відбувається через контакт із птахами; шлях передачі інфекції — частіше повітряно-пиловий (вірус міститься у випорожненнях птахів). Поки що немає достовірних випадків передачі цих субтипів від хворої людини до здорової. Однак через небезпечний епідемічний потенціал пташиного грипу потрібна надзвичайна настороженість щодо нього. Унаслідок схильності H вірусу пташиного грипу до рецептора, що складається із тих само сіалових кислот, які в людини локалізуються в клітинах термінальних бронхів й альвеолах, частіше, ніж при зараженні людськими субтипами грипу, відбувається ураження нижніх дихальних шляхів із виникненням тяжких розладів дихання. Саме цим зумовлений високий рівень смертності при пташиному грипі, який сягає 60 %.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення можна умовно поділити за характером збудника — спричинені безпосередньо вірусом грипу або вторинною мікрофлорою.

До першої групи ускладнень передусім належать токсичний геморагічний набряк легень, основу якого становить ГРДС, а також ННГМ, інші ураження нервової системи, нирок, міокардити тощо.

У початковій фазі ГРДС відбувається акумуляція рідини і розширення простору в альвеоло-капілярній мембрані. Така ситуація одразу призводить до порушення дифузії $O_2$ через цей бар'єр, хоча рівень дифузії $CO_2$ залишається майже незмінним (його дифузійна здатність у 20—25 разів вища, ніж у $O_2$). При подальшому прогресуванні набряку легень порушується і дифузія $CO_2$. У початковій стадії такий набряк не виходить за межі інтерстицію й базальної мембрани альвеолоцитів і є, по суті, ще інтерстиційним. Незважаючи на відсутність пропотівання рідини в альвеоли, рівень гіпоксії може бути вже досить значним і проявлятися наростанням ознак ГДН у вигляді занепокоєння, відчуття нестачі повітря, задишки (це фактично єдиний надійний суб'єктивний та об'єктивний критерій початкової стадії набряку легень), що супроводжується ціанозом, хоча фізикальна картина в легенях мізерна і характеризується жорстким диханням, наявністю сухих хрипів, незначним дифузним ослабленням дихання.

Наступним етапом є пропотівання рідини і проникнення формених елементів крові в альвеоли. Із цього моменту набряк стає альвеолярним, а отже, важкокерованим, з усіма властивими для нього клінічними ознаками. Розвиток альвеолярного геморагічного набряку легень часто відбувається лавиноподібно і навіть за умови адекватної терапії нерідко призводить до смерті.

Ураження нервової системи при грипі, крім ННГМ, можуть проявлятися арахноїдитом, радикулітом, невралгією різної локалізації, поліневритом. Ці ускладнення частіше розвиваються у період реконвалесценції і тривають від кількох днів до 2—4 тиж. Судинні розлади можуть спричиняти різноманітні зміни в міокарді — від нетяжких міокардитів до, хоча й рідко, інфаркту міокарда. Міозити є рідкісним ускладненням грипу і характеризуються масивним рабдоміолізом, що супроводжується підвищенням рівня КФК в крові та міоглобінурією. Розвиток нереспіраторних ускладнень зазвичай зумовлений патоімунними механізмами, а не безпосередньою цитопатичною дією вірусу. Попередня сенсибілізація нирок вірусом, його антигенами, імунними комплексами лежить в основі розвитку гломерулонефриту через 1—2 міс. після перенесеного грипу.

Другу групу ускладнень становлять численні вторинні захворювання, спричинені бактерійною мікро-

флорою: затяжний бронхіт, бронхіоліт, вторинні бактерійні пневмонії, абсцес легень, емпієма плеври, пневмоторакс, загострення хронічного бронхіту і/або хронічної обструктивної хвороби легень. Виникнення вторинної бактерійної пневмонії зумовлюють багато патогенів — Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza тощо. Найнебезпечнішою є стафілококова пневмонія, яка розвивається через 2—3 дні від початку захворювання і супроводжується гіпоксемією, підвищенням рівня лейкоцитів, кривавим мокротинням. Пневмонія, спричинена метицилінорезистентним штамом S. aureus, найважче піддається лікуванню і може призвести до летального наслідку протягом 24 год від появи перших симптомів захворювання. Пневмонії, збудниками яких є S. pneumoniae і H. influenza, зазвичай розвиваються через 2—3 тиж. від початку захворювання; їх лікують як звичайні позалікарняні пневмонії.

Інші респіраторні ускладнення грипу:

- синусити (гайморит, фронтит, етмоїдит, сфеноїдит);
- гострий середній отит;
- загострення фіброзивного альвеоліту;
- інвазивний легеневий аспергільоз та ін.

Наявність симптомів вегетативної дистонії і загальної астенії — одна з найхарактерніших ознак грипозної інфекції. Зазвичай усі ці розлади швидко зникають після нормалізації температури тіла, але в деяких хворих вони зберігаються і після вщухання клінічних проявів інфекції. Симптоми астенії (загальна слабість, пітливість, знижений апетит, безсоння, підвищена втомлюваність, зниження уваги) поєднуються з лабільністю пульсу, нестійким АТ, частим серцебиттям. Нерідко спостерігають порушення емоційної сфери (хворі стають плаксивими, дратівливими). У зв'язку з цим у медицині сформувалося поняття "синдром поствірусної астенії", який частіше зберігається протягом місяця після перенесеного вірусного захворювання і довше. Цей синдром також може супроводжуватися психічними розладами — від легкої депресії до значних порушень поведінки. Неврологічна симптоматика включає порушення чутливості, вегетативні розлади й міалгії. Реконвалесцентів турбують гіперестезія, частіше кистей і стоп, час від часу субфебрильне підвищення температури тіла.

Перенесений грип, з огляду на зниження імунологічної реактивності, може спричинити загострення хронічних захворювань: туберкульозу, ревматичної гарячки, тонзиліту, холецистохолангіту, пієлонефриту тощо.

Окремо слід зазначити можливість ускладнення грипу у вагітних, що може призвести до викиднів, мертвонародження і вроджених вад плода. Викидні можуть виникнути через 9—14 днів після перенесеного грипу.

Грип закінчується переважно повним одужанням. В останні десятиліття смертність від грипу не перевищує 1—3 випадки на 100 тис. населення. До груп ризику насамперед належать особи похилого й старечого віку із захворюваннями ССС і хронічними запальними процесами, пацієнти із тяжкими супутніми хворобами (цукровим діабетом, ожирінням та ін.) тощо.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії:*

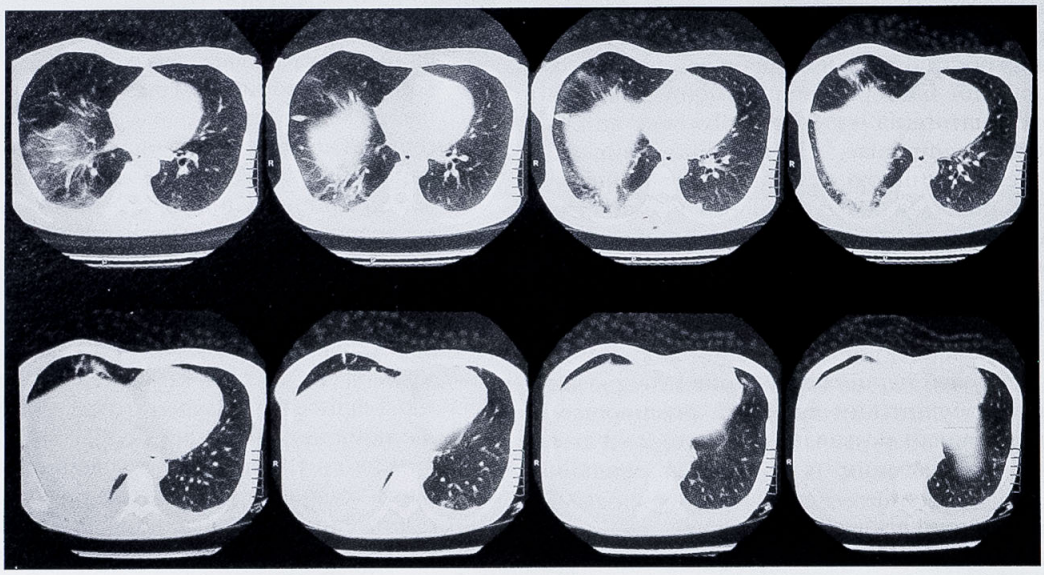
- контакт із хворим на грип, наявність епідемії у певній місцевості;
- гострий початок, максимальні прояви хвороби в перші години від початку захворювання;
- два провідних синдроми — інтоксикаційний і катаральний, причому інтоксикація виникає першою, прояви її інтенсивніші; катаральний синдром характеризується трахеїтом, зернистістю м'якого піднебіння, язичка й дужок;
- короткочасна гарячка — 3—5 днів.

У крові хворих у гострий період визначають лейкопенію з відносним лімфоцитозом, нормальний рівень або помірне збільшення ШОЕ, у випадку ускладнень — лейкоцитоз, значне збільшення ШОЕ. На ЕКГ виявляють типові для інтоксикаційного синдрому зміни: зниження й "зазубленість" зубця *P*, зниження зубця *T* у різних відведеннях, відносне подовження інтервалу *Q* – *T*, подовження інтервалу *P* – *Q*. Описані зміни зникають протягом 1—2 тиж. На рентгенограмах на початку хвороби видно посилення судинного малюнка, розширення коренів легень, що помилково можна діагностувати як пневмонію, тому при типовому перебігу грипу проведення рентгенографії легень є недоцільним. У разі виникнення грипозної пневмонії виділяють чотири фази змін у легенях за тяжкістю і рентгенологічними даними:

- 1-а фаза — судинне повнокров'я (на рентгенограмах визначають двобічне посилення легеневого малюнка за рахунок розширення великих судин і периваскулярного набряку);
- 2-а фаза — інтерстиційний набряк (на тлі переважно судинного компонента з'являється периваскулярний набряк міжчасточкових і альвеольних мембран);
- 3-я фаза — альвеолярний набряк (характеризується просочуванням клітин крові в альвеоли); у хворих виникають задишка, порушення газообміну і КОС; грипозна інфекція в ці терміни (3-я—5-а доба хвороби) може ускладнюватися пневмонією;
- 4-а фаза — дифузний альвеолярний набряк (рентгенологічно визначають великі ділянки геморагічного набряку, що займає значну частину легень; мал. 23).

На рентгенограмі при стафілококовій пневмонії виявляють поширені легеневі інфільтрати.

*Специфічна діагностика.* Підтвердити діагноз допомагають специфічні методи. Для виділення вірусу матеріал від хворого необхідно брати в ранні терміни захворювання і доставляти у вірусологічну лабораторію в охолодженому стані (у термосі, заповненому льодом, або портативній морозильній камері з мінусовою температурою). Досліджують змиви з носа й горла, кон'юнктиви, мокротиння, кров, у випадку смерті хворого — легеневу тканину і слизову оболонку бронхів і трахеї. Змиви беруть стерильним тампоном, змоченим в ізотонічному розчині натрію хлориду. Метод виділення збудника трудомісткий, дуже важливе значення має на початку епідемії грипу. Збудник грипу в лабораторії культивують на 10—



**Мал. 23.** **Пневмонія при грипі A H1N1 2009 Pnd** (серія КТ легень)

11-денних курячих ембріонах шляхом уведення матеріалу в амніотичну порожнину, рідше — на культурах тканин (нирок мавп або людських ембріонів). Виділений вірус ідентифікують у РН з набором типових сироваток. Збудника вдається виділити від хворого, починаючи з кінця інкубаційного періоду і до 5—6-го дня хвороби. ПЛР проводять для ідентифікації геному із визначенням типу і підтипу вірусу грипу в клінічних зразках або культурі вірусу, вирощеній на курячих ембріонах.

Для експрес-діагностики грипу найчастіше використовують РІФ. Для цього змиви із носової частини горла обробляють протигрипозною сироваткою, міченою флюоресцеїн-ізотіоціанатом. За допомогою люмінесцентного мікроскопа у препараті виявляють яскраве зелене світіння утвореного специфічного комплексу антиген—антитіло. Для швидкого встановлення діагнозу за завданням ВООЗ було створено так звані швидкі, або ранні, тести. Їх дія ґрунтується на принципі ІХА. Використання швидких тестів дає змогу протягом 10—15 хв виявити вірус грипу в досліджуваній рідині й ідентифікувати його тип. Проте швидкі тести мають значно нижчу чутливість і поступаються ПЛР.

Проби крові для серологічного дослідження, яке менш чутливе, беруть у гострий період хвороби (у 1—2-й день) і через 1—2 тиж. сухим стерильним шприцом у кількості 2—3 мл. Найчастіше використовують РГГА, РЗК, РРГ. Діагностичним критерієм є наростання титру антитіл у 4 рази і більше.

## ЛІКУВАННЯ

Більшість хворих на грип лікують у домашніх умовах. Показаннями до госпіталізації є тяжкі й ускладнені форми, а також грип, що поєднується із хронічними неспецифічними хворобами легень, бронхіальною астмою, ІХС, вираженим атеросклерозом, тяжкою гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом, тиреотоксикозом, тяжкими хворобами крові, наслідками перенесених черепно-мозкових травм чи нейроінфекцій. Лікування хворих на грип регламентоване відповідними документами — Уніфікованим клінічним протоколом екстреної медичної допомоги "Гострі респіраторні інфекції, у т. ч. грип" (Наказ МОЗ України № 34 від 15 січня 2014 р.) та Уніфікованим клінічним протоколом первинної медичної допомоги дорослим і дітям (Наказ МОЗ України № 499 від 16 липня 2014 р.). В основу цих документів покладено рекомендації ВООЗ, Американської асоціації інфекційних хвороб.

Під час гарячкового періоду і протягом перших днів після нормалізації температури тіла необхідно дотримуватися ліжкового режиму. Незалежно від тяжкості хвороби показане тепло (тепле ліжко, грілки до ніг тощо). Широко використовують чай з лимоном, фруктові соки, гарячі напої з плодів калини, малини, настої із квіток липи, бузини, листя суниці, евкаліпта, чебрецю, хвоща польового, ромашки, кореня оману, лужні мінеральні води з молоком тощо. З метою детоксикації кількість ужитої рідини має бути такою, щоби під час хвороби добовий діурез був не меншим, ніж зазвичай, або навіть перевищував його.

При високому рівні гарячки рекомендують фізичне охолодження: збільшення площі відкритої поверхні тіла, холод на голову й до магістральних судин шиї, пахвових і пахвинних ділянок (протягом 20 хв через кожні 2 год), вологі обгортання, протирання шкіри 0,25—0,5 % розчином оцту, 50 % розчином етилового спирту та ін.

Жарознижувальні препарати призначають лише в разі підвищення температури тіла понад 38,5 °С або при нижчих її значеннях за наявності виражених мозкових й серцево-судинних розладів у дозі, що знижує температуру тіла лише на 1—1,5 °С — до рівня, за якого організм хворого буде більш-менш задовільно переносити гарячковий стан. Варто прагнути до поступового зниження температури тіла. Важливо пам'ятати, що шаблонне застосування цих засобів

при грипі не лише не виправдане, а й шкідливе. Температурна реакція має певне компенсаторно-пристосувальне значення. Вона пригнічує розмноження вірусів, полегшує звільнення організму від збудника, активує фагоцитоз й утворення ендогенного інтерферону, який здійснює захист інших клітин від вірусу. Показаннями до застосування жарознижувальних засобів варто вважати не стільки абсолютні цифри термометрії, скільки самопочуття хворого, показники гемодинаміки, стан нервової системи. Найчастіше для зниження температури тіла застосовують парацетамол та ібупрофен. Використання ацетилсаліцилової кислоти при грипі у більшості країн заборонене.

Для зменшення проявів фарингіту призначають смоктальні таблетовані або інгаляційні засоби, які не містять антибактерійних компонентів, а також полоскання горла після їди і перед сном 2 % розчином натрію гідрокарбонату, настоями ромашки, шавлії, чебрецю, розчином фурациліну (1 : 5000). Добре зменшують біль за грудниною і сприяють відходженню мокротиння різні відхаркувальні препарати. Для зменшення болю за грудниною, сприяння виділенню мокротиння можна застосовувати відхаркувальні засоби, антигістамінні препарати. Закладення носа, утруднене носове дихання зменшують закапуванням чи розпиленням у носові ходи судинозвужувальних засобів (наприклад, оксиметазоліну чи ксилометазоліну).

Етіотропні протигрипозні лікарські засоби (хіміопрепарати) поділяють на три групи:

- блокатори М2-каналів вірусу грипу А (адамантани): амантадин, ремантадин;
- інгібітори нейрамінідази вірусу грипу А і В (озельтамівір, занамівір, перамівір);
- інгібітори ендонуклеази вірусу грипу А і В (балоксавір марбоксил).

Резистентність вірусів грипу до адамантанів швидко поширюється в усьому світі із 2003—2004 рр., тому натепер препарати цієї групи не рекомендують для противірусного лікування або хіміопрофілактики грипу. Окрім того, вони не діють на віруси грипу В і С.

Основним напрямом лікування грипу є призначення специфічних препаратів — інгібіторів нейрамінідази вірусу — озельтамівіру, занамівіру, перамівіру, ланінамівіру (останні два препарати в Україні не зареєстровано) або інгібітора ендонуклеази — балоксавіру марбоксилу. Тільки озельтамівір можна використовувати як системний засіб — по 0,075 г 2 рази на добу протягом 5 днів. Занамівір застосовують у вигляді дихального аерозолю по 0,005 г 2 рази на добу. Балоксавір марбоксил призначають усередину одноразово в дозі 40 мг на добу при масі тіла пацієнта 40—80 кг та 80 мг на добу при масі тіла пацієнта понад 80 кг. Важливо, що озельтамівір, як і інші етіотропні протигрипозні засоби, ефективний лише в перші 2 доби, причому їхня ефективність прогресивно знижується вже з перших годин розвитку недуги. Згідно із сучасними рекомендаціями, противірусне лікування слід починати якомога раніше (у перші 48 год захворювання), але не можна виключити ефективність інгібіторів нейрамінідази і через 48 год від початку захворювання. Дискутабельним також залишається питання про збільшення доз противірусних препаратів. Згідно з міжнародними рекомендаціями, вагітність не треба вважати протипоказанням до застосування озельтамівіру і занамівіру, оскільки такі особи належать до групи ризику розвитку тяжких ускладнень. Водночас балоксавір марбоксил під час вагітності та грудного вигодовування призначати не рекомендують.

У нашій країні відсутність інгібіторів нейрамінідази із парентеральним способом уведення (перамівір) також створює певні труднощі, особливо в осіб, які перебувають у критичному стані, із шлунково-кишковими кровотечами тощо. Натепер перамівір, який уводять внутрішньовенно, показав свою ефективність в обмежених дослідженнях і клінічних випадках. Занамівір внутрішньовенно призначають для лікування тяжкохворих із підозрілим або підтвердженим випадком стійкого до озельтамівіру грипу А (H1N1) 2009 р. В Україні перамівір та внутрішньовенна форма занамівіру натепер не зареєстровані.

На практиці при грипі нерідко зловживають антибіотиками. Разом з тим вони мають чіткі клінічні показання до застосування: 1) дуже тяжкий перебіг грипу (гіпертоксична форма з енцефалітними проявами, починається із пневмонії); 2) грип у дітей перших 2 років життя, вагітних, різко ослаблених пацієнтів, осіб похилого і старечого віку; 3) бактерійні ускладнення; 4) тяжкі супутні хронічні захворювання, які можуть загостритися внаслідок грипу. У решті випадків антибіотики протипоказані, бо вони посилюють алергізацію організму, пригнічують утворення протигрипозних антитіл, збільшують частоту ускладнень.

Частіше застосовують цефалоспорини 3—4-го покоління (цефоперазон, цефтазидим, цефтріаксон, цефепім тощо), комбінації амінопеніцилінів чи цефалоспоринів з інгібіторами β-лактамаз (амоксицилін із клавулановою кислотою або сульбактамом, ампіцилін із сульбактамом, цефоперазон із сульбактамом), карбапенеми (меропенем, дорипенем тощо), аміноглікозиди 3-го покоління (нетилміцин, амікацин), а також макроліди (рокситроміцин, мідекаміцин). При пневмоніях, спричинених метицилінорезистентним стафілококом, використовують ванкоміцин або лінезолід, що цілком позбавлені перехресної резистентності з іншими антибіотиками. Препаратами вибору можуть бути "респіраторні" фторхінолони (гатифлоксацин, левофлоксацин, геміфлоксацин, моксифлоксацин), які мають високу антибактерійну активність і широкий спектр дії, у тому числі на полірезистентні грамнегативні та грампозитивні бактерії.

При набряку легень в умовах реанімаційного відділення чи відділення інтенсивної терапії проводять патогенетичну протинабрякову, ангіопротекторну й антигіпоксичну терапію згідно з відповідними рекомендаціями і протоколами.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Неспецифічна профілактика.* Важливим заходом запобігання поширенню грипу є раннє виявлення хворого, його ізоляція в домашніх умовах, в ізоляторі гуртожитку, інтернату або госпіталізація. У першу чергу слід подбати про ізоляцію хворого від здорових

осіб, особливо дітей молодшого віку. У період епідемії нерідко виникає потреба в розгортанні тимчасових стаціонарів для хворих на грип. Їх доцільно відкрити на базі лікувальних закладів, що мають рентгенівське обладнання і клінічну лабораторію.

Для дезінфекції приміщення, де перебуває хворий, слід застосовувати препарати хлору, УФО. Використані хворим посуд, постільну білизну, носові хустинки, рушники кип'ятять. Особи, які доглядають за хворим, повинні користуватися марлевими масками із 4–6 шарів.

У період підвищеної захворюваності забороняють проведення дитячих масових заходів, припиняють заняття у школі. У лікувальних закладах уводять карантин. Працівники лікувальних, дитячих і торгових закладів, будинків для самотніх людей старечого віку і транспорту повинні надівати марлеві маски.

Для *екстреної профілактики* після контакту з хворим на підтверджений випадок грипу застосовують ті самі противірусні препарати, що і з лікувальною метою. Озельтамівір використовують по 0,075 г на добу протягом 7 днів, занамівір 10 мг 1 раз на добу (дві інгаляції по 5 мг) протягом 7 днів, балоксавір 40 мг одноразово при масі тіла до 80 кг та 80 мг одноразово при масі тіла ≥ 80 кг. Застосовувати інгібітори нейрамінідази в масовому порядку для профілактики без особливих показань експерти ВООЗ не рекомендують через можливе формування стійкості вірусів грипу до цих препаратів. Лейкоцитарний інтерферон уводять у носові ходи по 5 крапель 2–3 рази на добу.

Нині для *специфічної профілактики* застосовують інактивовані вакцини проти грипу — препарати, що містять антигени вірусів грипу актуальних підтипів A/H1N1 та A/H3N2 і типу B, які зараз циркулюють і спричинюють захворюваність на грип у світі. За прогнозами ВООЗ, циркуляція саме цих збудників продовжуватиметься і найближчими роками. Використовують три види інактивованих вакцин проти грипу: цільновіріонні, спліт-вакцини і субодиничні вакцини. Цільновіріонна вакцина містить інактивовані високоочищені незруйновані (цілі) віріони вірусу грипу, спліт-вакцина — зруйновані інактивовані віріони вірусу грипу (до її складу входять усі віріонні білки вірусу, не лише поверхневі, а й внутрішні антигени). Унаслідок високого ступеня очищення в ній немає вірусних ліпідів і білків курячого ембріона. Субодинична вакцина складається лише з двох поверхневих вірусних білків — H і N, що є найважливішими для індукції імунної відповіді проти грипу. Решту білків віріону і курячого ембріона видаляють під час очищення. Із перерахованих препаратів цільновіріонна вакцина трохи реактогенніша, особливо для дітей раннього віку, субодиничні вакцини менш реактогенні.

Формування імунітету починається із 2-го дня після щеплення, сягає максимуму на 15–30-й день і триває всього 6–12 міс., тому потребує щорічного введення вакцини. Профілактична ефективність — 70–90 %.

Протипоказання до вакцинації проти грипу:

- гостре захворювання або загострення хронічного захворювання в день щеплення;
- алергія на білок курячих яєць;
- алергійні реакції на інші компоненти препарату;
- тяжкі алергійні реакції на попереднє щеплення конкретним препаратом.

Первинна неспецифічна профілактика спрямована на запобігання потраплянню вірусу в організм і на посилення неспецифічної імунної відповіді для уникнення розвитку захворювання. Найпростішим і найефективнішим заходом є так зване соціальне дистанціювання, тобто перебування на безпечній території від інших осіб, які можуть бути інфіковані. Під час епідемії необхідно уникати великих зборів, скупчень людей на роботі і, якщо можливо, перебувати вдома. Рекомендується ретельно і досить часто мити руки з милом або дезінфекційними розчинами на спиртовій основі.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Грип — гостре інфекційне захворювання з періодичним епідемічним поширенням, яке характеризується ураженням верхніх дихальних шляхів із переважанням трахеобронхіту, що супроводжується вираженою інтоксикацією і гарячкою.
- Під час епідемічних спалахів хворіє до 30–50 % населення охопленого грипом регіону, що призводить до великих економічних витрат.
- Збудники грипу — РНК-вмісні віруси трьох видів (A, B, C) і родів Influenzavirus, які належать до родини Orthomyxoviridae. Тип A має багато субтипів. Для всіх видів вирізняють різні серотипи. Фрагменти РНК мають загальну білкову оболонку, що з'єднує їх, утворюючи антигенно-стабільний рибонуклеопротеїн (S-антиген), який і визначає належність вірусу до типу A, B або C.
- Факторами агресії вірусу грипу є гемаглютинін (H) і нейрамінідаза (N) — поверхневі антигени вірусу грипу. Відомо 18 видів H і 11 видів N. Віруси, які передаються від людини до людини, містять H трьох типів (H1, H2, H3) і N двох типів (N1, N2).
- Виникнення нових штамів вірусу грипу відбувається внаслідок реасортації, коли при одночасному зараженні клітини різними штамами вірусів фрагменти їхніх геномів змішуються в різних комбінаціях, що відбувається в організмі свиней. Відомі два механізми антигенних змін; *антигенний дрейф* являє собою механізм утворення мутацій, переважно в антигенних ділянках H, що призводить до неповної зміни антигенної специфічності H. Такі зміни спостерігають щороку. *Антигенний шифт* супроводжується різкою зміною H і/або N. Цей механізм зумовлений здатністю вірусів грипу обмінюватися фрагментами РНК при спільному розмноженні двох штамів, у тому числі тих, що належать до різних видів, не тільки між людськими підтипами і серотипами, а й між пташиними і людськими. У цьому випадку виникає новий субтип вірусу. Шифт реєструють 1 раз на 10–12 років і більше.

- Резервуаром і джерелом інфекції є хвора людина. Механізм передачі — повітряно-краплинний. Сприйнятливість до грипу майже стовідсоткова. Імунітет нетривалий, видо-, субтипо- і серотипоспецифічний.
- Провідними клінічними ознаками грипу є інтоксикаційний і катаральний синдроми, причому катаральний синдром з'являється пізніше, ніж інтоксикаційний. Гарячка при грипі триває 4—5 діб; подовження цього періоду зазвичай зумовлене розвитком ускладнень. Характерний прояв ураження дихальної системи — трахеобронхіт; дуже специфічним є відчуття дертя за грудниною.
- Ускладнення грипу можна умовно поділити за характером збудника — спричинені безпосередньо вірусом грипу або вторинною мікрофлорою.
- До основних етіотропних препаратів для лікування грипу нині належать озельтамівір, занамівір і балоксавір марбоксил. Провідним напрямом лікування в типових випадках є патогенетична терапія (пероральна детоксикація, відхаркувальні засоби тощо).
- Для специфічної профілактики грипу проводять щеплення інактивованими вакцинами проти грипу. Розрізняють цільновіріонні, спліт-вакцини і субодиничні вакцини.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення грипу.
2. Яка актуальність грипу на сучасному етапі?
3. Назвіть типи вірусів грипу та їхні відмінності, характеристики гемаглютиніну і нейрамінідази.
4. Що таке реасортація, антигенний шифт і антигенний дрейф вірусів грипу? Яке їх епідеміологічне значення і механізм виникнення?
5. Схарактеризуйте епідеміологічні особливості грипу.
6. Назвіть основні патогенетичні ланки захворювання.
7. Які клінічні прояви грипу є класичними?
8. Опишіть характер ураження легень і нервової системи при грипі.
9. Назвіть основні ускладнення грипу.
10. Укажіть методи специфічної діагностики захворювання.
11. Назвіть принципи лікування хворих на грип.
12. Опишіть методи специфічної профілактики грипу.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. До якої родини належить збудник грипу?**

A. Флавівіруси
B. Ретровіруси
C. Герпесвіруси
D. Ортоміксовіруси
E. Параміксовіруси

**2. Що слугує вхідними воротами для вірусу грипу?**

A. Циліндричний епітелій слизової оболонки дихальних шляхів
B. Бляшки Пеєра і солітарні фолікули кишок
C. Слизова оболонка мигдаликів
D. Епітеліальні клітини шкіри
E. Слизова оболонка травного каналу

**3. Укажіть період заразності при грипі:**

A. Тільки період розпалу
B. Інкубаційний період
C. Кінець інкубаційного періоду + весь період захворювання
D. Період реконвалесценції
E. Період розпалу + 7 днів нормальної температури тіла

**4. Що таке антигенний шифт вірусу грипу?**

A. Антигенні зміни рибонуклеопротеїну
B. Різка зміна H і/або N
C. Точкові зміни N вірусу
D. Зміна мембранного білка
E. Точкові антигенні зміни H вірусу в межах серовару

**5. Що таке антигенний дрейф вірусу грипу?**

A. Часткова зміна антигенної специфічності H
B. Рекомбінація H і N
C. Антигенні зміни рибонуклеопротеїну
D. Генетичні рекомбінації між окремими штамами вірусу грипу
E. Мінливість N

**6. Який відділ дихальних шляхів найчастіше уражується при грипі?**

A. Ніс
B. Горло
C. Альвеоли
D. Бронхіоли
E. Трахея

**7. Що вказує на можливий розвиток ускладнень після перенесеного грипу?**

A. Тривалість гарячки 3—5 діб
B. Лейкоцитоз
C. Лімфоцитоз
D. Моноцитоз
E. Усі відповіді правильні

**8. Специфічним методом лабораторної діагностики грипу є:**

A. Вірусологічне дослідження випорожнень

B. Мікроскопічне дослідження мокротиння

C. Бактеріологічний посів крові

D. Біологічна проба

E. РІФ змивів із носоглотки

9. **Який препарат є найефективнішим при лікуванні грипу А?**

A. Ганцикловір

B. Ацикловір

C. Озельтамівір

D. Фамцикловір

E. Ремантадин

10. **Який основний профілактичний захід при грипі?**

A. Щеплення

B. Хіміопрофілактика

C. Вітамінопрофілактика

D. Застосування антипіретиків

E. Уживання імуностимуляторів

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — D; **2** — A; **3** — C; **4** — B; **5** — A; **6** — E; **7** — B; **8** — E; **9** — C; **10** — A.

# ГОСТРІ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

## Загальні відомості

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) — гострі вірусні хвороби, що належать до групи інфекцій дихальних шляхів, які супроводжуються помірною загальною інтоксикацією й ураженням дихальних шляхів, кон'юнктив і лімфатичних вузлів. У цю категорію входить і грип, але через значну соціальну значущість його прийнято розглядати окремо. Таким чином, до ГРВІ нині належать аденовірусна і риновірусна інфекції, парагрип, респіраторно-синцитіальна, коронавірусна, бокавірусна, метапневмовірусна інфекції. Загалом, близько 200 вірусів можуть бути умовно зараховані до цієї групи.

В англомовних джерелах для означення цієї групи використовують поняття "*cold*" або "*common cold*" ("застуда" або "загальна застуда"). По суті, під "застудою" можна розуміти таку інфекційну хворобу, що перебігає з підвищенням температури тіла, кашлем, нежитем, дискомфортом у горлі й зазвичай минає за 7—10 днів.

ГРВІ — найпоширеніша патологія, на яку припадає до 90 % усіх інфекційних хвороб. За даними CDC, у кожного американського громадянина відбувається до 5 епізодів ГРВІ (без урахування грипу) за рік. Вважають, що найбільшу захворюваність спричиняють риновіруси (30—80 %).

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом збудника є хворі з вираженими або стертими формами хвороби, рідше — здорові вірусоносії. Зараження відбувається за допомогою повітряно-краплинного механізму передачі — під час розмови, кашлю, чхання. Велика кількість серотипів більшості збудників ГРВІ і типоспецифічність імунітету є причиною того, що на ці недуги люди (передусім діти) хворіють багаторазово протягом життя. Рівень захворюваності підвищується в осінньо-зимовий період і ранньою весною, за вологої і холодної погоди. Захворюваність здебільшого спорадична, але можуть виникати епідемічні спалахи.

### ДІАГНОСТИКА

Для всіх ГРВІ характерними є типові зміни в загальному аналізі крові за умови неускладненого перебігу, а саме: нормоцитоз або лейкопенія, відносний лімфомоноцитоз і нормальні показники ШОЕ. При виникненні бактерійних ускладнень можуть з'являтися лейкоцитоз, нейтрофільоз і збільшуватися ШОЕ.

*Специфічна діагностика.* Для етіологічного підтвердження діагнозу застосовують ІФА, ПЛР та ін. Методи експрес-діагностики включають РІФ й ІХА, але вони мають меншу діагностичну цінність унаслідок меншої чутливості та специфічності, що призводить до виникнення псевдопозитивних або негативних результатів дослідження.

### ЛІКУВАННЯ

Переважно хворих лікують амбулаторно, для значної більшості епізодів ГРВІ характерний самолімітивний перебіг. При легких неускладнених формах хвороби лікування симптоматичне (препарати для відновлення носового дихання, зменшення запалення у горлі, відхаркувальні засоби тощо). Госпіталізують лише хворих із тяжким й ускладненим перебігом інфекції, а також за епідеміологічними показаннями. Жарознижувальні препарати, анальгетики недоцільні. Антибіотики призначають лише в разі приєднання бактерійної мікрофлори і розвитку ускладнень.

## Аденовірусна інфекція

Аденовірусна інфекція (син. аденовірусна хвороба) — гостра вірусна хвороба із групи ГРВІ, яка характеризується переважним ураженням верхніх відділів дихальних шляхів, лімфатичного апарату, очей, травного каналу.

Клінічне значення аденовірусних захворювань зумовлене їх повсюдним поширенням (майже усі люди імунні до вірусів серотипів 1—7), значною часткою у структурі ГРВІ, вірусних діарей, уражень кон'юнктив, лімфоїдної тканини, можливістю виникнення епідемічних спалахів захворювання.

## ЕТІОЛОГІЯ

Аденовіруси — віруси із дволанцюговою ДНК, які належать до 5 родів родини Adenoviridae. Вони дрібні, не мають зовнішнього ліпідного шару, уражують як хребетних, так і птахів, земноводних, риб. Аденовіруси людини на сьогодні представлені 57 серотипами. Найпоширенішими є серотипи 3, 4, 7, 14, 21, які спричиняють гострі респіраторні захворювання. При цьому вважають, що серотип 14 зумовлює найтяжчі випадки аденовірусної інфекції. Типи 40, 41, 52 спричинюють гастроентерити. Типи 1, 2, 5, 6 належать до "латентних" аденовірусів — їх виявляють у здорових людей. За онкогенною здатністю аденовіруси поділяють на 5 підгруп (A, B, C, D, E).

Аденовіруси стійкі до низьких температур. За температури −30 °С вони зберігаються до 70 днів, −4 °С — протягом 2 міс., за кімнатної температури — близько 2 тиж. і повністю руйнуються при +56 °С.

Також існують дрібні ДНК-вмісні дефектні віруси, які належать до групи парвовірусів, що отримали назву "аденоасоційовані віруси". Вони можуть розмножуватися лише тоді, коли разом з ними в клітинах є аденовіруси. У культурі клітин інфекційність і онкогенність аденовірусів знижуються за наявності аденоасоційованих вірусів.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом збудника є хворі з вираженими або стертими формами хвороби, рідше — здорові вірусоносії. Аденовіруси часто виділяють із горла і випорожнень дітей, які не мають жодних клінічних симптомів захворювання (безсимптомний перебіг).

Механізми передачі — повітряно-краплинний, рідше — фекально-оральний і контактний (безпосередній контакт з інфікованою кров'ю або тканинами). Описано спалахи аденовірусних кон'юнктивітів після купання в басейнах. У 2007 р. CDC повідомило про спалах у 4 штатах США аденовірусного захворювання, спричиненого серотипом 14, що супроводжувався 5 % летальністю внаслідок розвитку ГРДС.

Рівень захворюваності підвищується в осінньо-зимовий період і ранньою весною, у сиру і холодну погоду. Здебільшого реєструють спорадичні випадки, частіше хворіють діти. Летальні наслідки в імунокомпетентних осіб виникають украй рідко. В імуноскомпрометованих осіб, яким було трансплантовано органи, а також які мають набуті або вроджені імунодефіцитні стани, летальність зростає.

## ПАТОГЕНЕЗ

Аденовіруси виявляють тропізм до клітин епітелію дихальних шляхів і лімфоїдної тканини. Натепер відомо три типи взаємодії аденовірусів із клітинами організму хазяїна.

1-й тип — літична інфекція з повним реплікативним циклом в епітеліальних клітинах людини, що призводить до накопичення величезної кількості нових вірусних часточок і загибелі цих клітин.

2-й тип — латентна або хронічна інфекція, що зазвичай перебігає у лімфоїдних клітинах, точний механізм її розвитку невідомий.

3-й тип — онкогенна трансформація клітин хазяїна (гризунів) через індукцію протеїну E1A, що призводить до дизрегуляції апоптозу і злоякісної трансформації клітин.

Вхідними воротами, місцем первинної локалізації і первинного накопичення аденовірусів є епітеліоцити. Залежно від механізму зараження це може бути епітелій носа, ротоглотки, слизова оболонка кон'юнктиви, кишковий епітелій. Аденовіруси за допомогою продукції своїх генів пригнічують синтез інтерферону, апоптоз інфікованих клітин, індукують прозапальні процеси.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у блоках "Інші вірусні хвороби" і "Грип та пневмонія" виділяють:

B30.0 Кератокон'юнктивіт, спричинений аденовірусом (H19.2)
B30.1 Кон'юнктивіт, спричинений аденовірусом (H13.1)
B34.0 Аденовірусна інфекція, неуточнена
J12.0 Аденовірусна пневмонія

Аденовірусна інфекція може перебігати у вигляді маніфестних, субклінічних і латентних форм. Усі класифікації побудовані за принципом виділення провідного клінічного синдрому:

- аденовірусна хвороба (риніт, фарингіт, тонзиліт, ринофаринготонзиліт, трахеобронхіт) — серотипи 1, 2, 3, 5, 6, 7;
- фарингокон'юнктивальна гарячка (серотипи 3, 4, 7);
- аденовірусний кон'юнктивіт;
- епідемічний кератокон'юнктивіт (серотипи 8, 19, 37);
- аденовірусна пневмонія (серотипи 3, 7, 14, 21, 30);
- аденовірусний геморагічний цистит (серотипи 11, 21);
- аденовірусний гастроентерит (серотипи 40, 41 та ін.);
- аденовірусні ураження нервової системи (енцефаліт, менінгоенцефаліт, полірадикулоневрит);
- аденовірусні захворювання при імунодефіцитах, у тому числі при СНІДі.

***Аденовірусна хвороба*** починається гостро, з незначного ознобу, головного болю, підвищення температури тіла. Однак прояви інтоксикації виражені незначно. Температура тіла, як правило, субфебрильна. Гарячка може тривати 1—2 тиж., нерідко буває двохвильовою. Переважають значні катаральні зміни носоглотки з ексудацією, виражений нежить. На піднебінних мигдаликах можуть з'явитися ніжні білуваті плівки. Розвивається кон'юнктивіт, спочатку однобічний, пізніше — двобічний. У разі виникнення вірусемії (при імунодефіциті) хвороба супроводжується збільшенням печінки, селезінки, лімфаденопатією, появою нових вогнищ запалення. Зрідка можливі біль у животі, пронос. Нездужання та інші загальні симптоми зникають одночасно з гарячкою, але катаральні прояви можуть тривати й довше.

***Фарингіт і фарингокон'юнктивальна гарячка*** супроводжуються погіршанням загального стану і запальними змінами слизових оболонок горла і повік, збільшенням бічних шийних лімфатичних вузлів.

***Гострий кон'юнктивіт*** характеризується ін'єкцією судин склер, гіперемією, набряком і зернистістю кон'юнктив (мал. 24). Виникає як на тлі інших проявів захворювання (наприклад, фарингокон'юктивальної гарячки), так й ізольовано. Розрізняють катаральну, фолікулярну і плівчасту форми кон'юнктивіту. Може приєднатися гострий кератит, який має сприятливий перебіг, без стійкого помутніння рогівки і рецидивів.



**Мал. 24.** Аденовірусний кон'юнктивіт

***Епідемічний кератокон'юнктивіт*** є досить контагіозним захворюванням. У 10 % випадків шлях передачі — контактно-побутовий (через руки і внаслідок побутових травм). Після 8-денного інкубаційного періоду виникають однобічне ураження за типом "червоних очей", біль, сльозотеча і світлобоязнь. Ці симптоми поширюються на інше око і тривають кілька тижнів, іноді залишаючи рубці і порушення зору.

Тяжкий перебіг має ***аденовірусна пневмонія***. Вона супроводжується підвищенням температури тіла до 39—40 °С, задишкою, ціанозом, кашлем. Під час клінічного і рентгенологічного дослідження виявляють дрібні й зливні вогнища запалення. Пневмонія частіше зумовлена приєднанням пневмококової або стафілококової інфекції, в останньому випадку вона може ускладнитись абсцесом легень.

***Аденовірусний мезаденіт*** найчастіше перебігає на тлі інших клінічних синдромів (наприклад, фарингокон'юнктивальної гарячки). Для нього характерний напад болю у правому нижньому квадранті живота, що супроводжується диспепсичними проявами. Можуть визначатися симптоми подразнення очеревини.

### УСКЛАДНЕННЯ

Серед ускладнень слід назвати синуїти, отит, менінгіт, енцефаліт, міокардит. Часто вони зумовлені вторинною інфекцією і проявляються пневмонією, синуситом, отитом. Припускають, що аденовіруси можуть бути причиною часткових ателектазів легень, бронхоектатичної хвороби, перикардиту, краснухоподібного синдрому, вроджених вад розвитку плода (при інфікуванні вагітної). У рідкісних випадках було підтверджено аденовірусну етіологію гепатиту.

### ДІАГНОСТИКА

Аденовіруси (окрім серотипів 40 і 41) добре розмножуються на культурах тканин (HeLa, Hep-2), первинних культурах клітин нирок людського ембріона. Для прямого вивчення зразків тканин можна використовувати РНІФ, для виявлення ДНК вірусу у тканинах — ПЛР. Серотипування у рутинній клінічній практиці не проводять, лише під час епідеміологічних і науково-дослідних експериментів.

### ЛІКУВАННЯ

Переважно хворі лікуються амбулаторно. Госпіталізують лише хворих із тяжким і ускладненим перебігом інфекції, а також за епідеміологічними показаннями. Специфічного противірусного лікування не існує. Більшість хворих, враховуючи легкий перебіг захворювання, потребують лише симптоматичне лікування. При тяжкому перебігу аденовірусної хвороби в імуноскомпрометованих осіб з різною ефективністю застосовували такі противірусні засоби: цидофовір, рибавірин, ганцикловір та відарабін. За наявності кон'юнктивіту місцево призначають донорський імуноглобулін по 1—2 краплі через кожні 2 год. З метою усунути закладення носа і ринорею застосовують судинозвужувальні засоби. При ураженні очей лікування проводить лікар-офтальмолог. Здорові носії лікування не потребують.

### ПРОФІЛАКТИКА

Проти окремих серотипів (4, 7) існують вакцини, але загалом профілактичні заходи неспецифічні, як при інших ГРВІ.

## Риновірусна інфекція

Риновірусна інфекція — гостра вірусна хвороба із групи ГРВІ, яка характеризується гострим ринітом (нежитем).

Установлено, що риновіруси поширені на всіх континентах. Так, у період епідемічного підвищення захворюваності ГРВІ частка риновірусної інфекції сягає 40 %. Попри відносну легкість і швидкоплинність ця хвороба зумовлює значні економічні витрати через свою масовість.

### ЕТІОЛОГІЯ

Риновіруси — одні з найменших за розміром вірусів — належать до роду Enterovirus, родини Picornaviridae. Це РНК-вмісні віруси, що мають нуклеокапсид, який складається з 4 структурних білків. Саме до них в організмі утворюються антитіла. На сьогодні відомо три види (A, B, C) і близько 130 серотипів риновірусів. Велика кількість серотипів призводить до того, що людина, інфікуючись новим вірусом, може хворіти дуже часто. Оптимальна температура для розмноження вірусів — 33—35 °С. Поза організмом риновіруси нестійкі.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є хвора людина. Механізм передачі — повітряно-краплинний (переважно внаслідок чхання, коли вірус може поширюватися від джерела інфекції одразу на 4—5 м). Сприйнятливість украй висока. Імунітет нетривалий і нестійкий.

### ПАТОГЕНЕЗ

Потрапляючи у верхні дихальні шляхи (вхідні ворота), риновірус розмножується в клітинах епітелію носової порожнини, спричиняючи місцеву запальну реакцію з вираженим набряком тканин і рясною секрецією. На відміну від інших збудників ГРВІ риновірус безпосередньо не уражує циліндричний миготливий епітелій; насамперед зазнає ушкодження плоский епітелій, що вкриває носові ходи. На проникнення інфекції в організм швидко реагують механізми неспецифічного імунітету (мукоциліарний кліренс, нейтрофіли і макрофаги). Макрофаги, що містяться в назальному секреті, виділяють протизапальні цитокіни. Однак основна роль у розвитку місцевого імунітету належить імунним механізмам — Т- і В-клітинам. Т-клітини виконують цитотоксичні і хелперні функції, а В-клітини продукують секреторні IgA, які є першою ланкою захисту організму. Зв'язуючись із вірусами, вони блокують можливість їх адгезії до клітин епітелію, тим самим запобігаючи інфекційному процесу. У разі його розвитку неспецифічний місцевий захист знижується, порушуються мукорегуляція і склад слизу, що призводить до застою, порушення його виділення і, як наслідок, до скупчення у приносових пазухах. Клінічно це проявляється ринореєю, спочатку серозного, а потім серозно-слизистого характеру. Гнійні виділення свідчать про приєднання вторинної бактерійної інфекції. Генералізація риновірусної інфекції не відбувається, оскільки температура тіла людини близько 37 °С згубно діє на риновіруси.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у блоці "Хвороби респіраторної системи", підблоці "Гострі респіраторні інфекції верхніх дихальних шляхів" риновірусну інфекцію класифікують як:

J00 Гострий ринофарингіт (нежить), включаючи гострий нежить

Інкубаційний період становить 1—6 діб. Риновірусна інфекція розпочинається із закладення носа, чхання, появи слизистих і водянистих виділень, кількість яких збільшується. У багатьох хворих виникають дряпання в горлі, покашлювання, кон'юнктивіт зі сльозотечею, знижуються нюх і смакові відчуття. Проте загальна інтоксикація виражена слабо або відсутня, температура тіла нормальна чи субфебрильна. Обличчя бліде, зовнішні носові ходи гіперемовані, набряклі, рот напіввідкритий. На губах нерідко з'являється герпетичний висип. Слизова оболонка носа гіперемована, набрякла. Іноді трохи збільшуються підщелепні та верхні шийні лімфатичні вузли. Хвороба триває не довше ніж 2 тиж.

### УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення виникають рідко. Можливі пневмонія, отит, синусит та ін.

### ДІАГНОСТИКА

Діагностика зазвичай не потрібна, діагноз установлюють на основі клініко-епідеміологічних критеріїв. За необхідності застосовують РІФ.

### ЛІКУВАННЯ

При риновірусній інфекції певний позитивний результат спостерігають від призначення 0,25—0,5 % оксолінової мазі, лейкоцитарного інтерферону по 3—5 крапель кожні 2—3 год у носові ходи. Показані гарячі ножні ванни (40—45 °С), гірчичники, лужні інгаляції. Жарознижувальні препарати, анальгетики недоцільні. Антибіотики призначають лише в разі приєднання бактерійної мікрофлори і розвитку ускладнень. З метою усунути закладення носа і риноррею застосовують судинозвужувальні засоби — деконгестанти (нафазолін, ксилометазолін, оксиметазолін) у вигляді носових крапель або спрею. Специфічної противірусної терапії не існує.

### ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика неспецифічна, так само, як і при інших ГРВІ.

## Парагрип

Парагрип (*paragrippe, parainfluenza*) — хвороба із групи ГРВІ із переважним ураженням у дорослих гортані і бронхів, а в дітей — із частим виникненням несправжнього крупу.

### ЕТІОЛОГІЯ

Віруси парагрипу людини належать до родини Paramyxoviridae. За останні 10 років як номенклатура, так і таксономічні особливості параміксовірусів зазнали значних змін. Віруси парагрипу, що спричиняють захворювання у людини, натепер належать до двох родів: Respirovirus (HPIV-1, HPIV-3) і Rubulavirus (HPIV-2, HPIV-4A і HPIV-4B).

Геном вірусів представлений одноланцюговою лінійною нефрагментованою РНК, що кодує білки полімеразного комплексу, матриксу, суперкапсидної оболонки, нуклеокапсиду. Саме за антигенними властивостями білків суперкапсидної оболонки і нуклеокапсиду розрізняють чотири основних серотипи вірусу. Усі вони мають гемаглютинін-нейрамінідазну активність.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є хвора людина або вірусоносій. Вірус продовжує виділятися протягом 3—16 днів після первинного інфікування.

Основний механізм передачі — повітряно-краплинний. Тривале виживання вірусів парагрипу на об'єктах довкілля створює можливість механічної побутової передачі і внутрішньолікарняного поширення. Інфікувальна доза є дуже низькою.

Інфекція, спричинена HPIV-1 і HPIV-2, має осінньо-зимову сезонність. Спалахи HPIV-3 відбуваються протягом усього року із незначним підвищенням у весняний період. Епідеміологічні особливості поширення HPIV-4 ще вивчаються. Найбільший епідемічний потенціал має HPIV-1. Летальний наслідок трапляється виключно у маленьких дітей і осіб з ослабленим імунітетом.

## ПАТОГЕНЕЗ

Віруси за допомогою гемаглютиніну прикріплюються до епітелію дихальних шляхів і надалі поширюються з течією крові. У дихальних шляхах підвищується секреція прозапальних цитокінів. Також доведено роль вірусоспецифічних IgE, які посилюють вивільнення гістаміну в гортані й трахеї, що спричинює розвиток несправжнього крупу.

Патоморфологічні зміни включають запалення дихальних шляхів, некроз і відторгнення епітелію, набряк, надлишкову секрецію слизу та інтерстиційну інфільтрацію легень. Усе це зумовлює обструкцію дихальних шляхів, у дітей переважно призводячи до розвитку крупу.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у блоках "Інші гострі респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів" і "Грип та пневмонія" виділяють:

J20.4 Гострий бронхіт, спричинений вірусом парагрипу

J12.2 Пневмонія, спричинена вірусом парагрипу

Парагрип розвивається поступово або гостро. До найчастіших симптомів належать нежить, грубий сухий кашель (гавкітливий), біль у горлі, осиплість голосу. Головний біль, загальна слабість, розбитість, ломота виникають не у всіх хворих і виражені помірно. Тяжкої інтоксикації, як при грипі, немає. Температура тіла частіше субфебрильна.

При парагрипі можуть уражуватися всі відділи дихальних шляхів, але найчастіше — гортань і бронхи. Набухання слизової оболонки носа супроводжується утрудненим диханням і серозними виділеннями, які стають густими, слизисто-гнійними в разі бактерійного ускладнення. Помірна гіперемія слизової оболонки глотки відрізняється від різкої гіперемії при грипі. У 50 % хворих виникає двобічний кон'юнктивіт. Парагрип триває довше, ніж грип.

## УСКЛАДНЕННЯ

Стан хворого погіршується при розвитку вірусно-бактерійної пневмонії. У дітей можливий несправжній круп, який характеризується нападами сухого кашлю, що переходять у шумне стенотичне дихання із втягненням міжреберних проміжків і ціанозом. Можуть розвиватися бронхіоліт і пневмонія.

## ДІАГНОСТИКА

При неускладненому перебігу в загальному аналізі крові виникають такі ж зміни, як і при інших ГРВІ, а саме: нормоцитоз або незначна лейкопенія, лімфомоноцитоз і нормальні показники ШОЕ. У разі приєднання бактеріальних ускладнень можлива схильність до лейкоцитозу і нейтрофільозу, ШОЕ має тенденцію до збільшення.

*Специфічна діагностика.* Діагноз підтверджується виявленням РНК вірусів у ПЛР. Матеріал із верхніх дихальних шляхів потрібно транспортувати у спеціальних контейнерах за температури не вище 4 °С; якщо очікується затримка транспортування на 24 год і більше — зразки необхідно заморозити. РНІФ унаслідок низької чутливості не можна використовувати як єдиний діагностичний критерій. Також застосовують серологічні методи (РГГА), діагностичним є 4-разове наростання титрів антитіл.

## ЛІКУВАННЯ

Специфічного противірусного лікування не існує. Застосовують симптоматичну терапію. Хворих із тяжким перебігом, значно зниженим імунним статусом й ознаками крупу слід негайно госпіталізувати.

Лікування несправжнього крупу залежить від ступеня стенозу. При I ступені призначають відволікальні та заспокійливі засоби, теплі парові інгаляції тривалістю 10—15 хв, кратність — 4—6 разів на добу, а також рясне питво (лужні мінеральні води, молоко, чай).

При II ступені додатково вводять літичну суміш (2,5 % розчин аміназину в поєднанні з 1 % розчином димедролу і 0,5 % розчином новокаїну — у вікових дозах внутрішньом'язово). В інгаляційні суміші можна додавати гідрокортизон, муколітики, еуфілін. У 1-у добу всередину призначають преднізолон (5 мг/кг на добу) із поступовим зменшенням дози (курс — 5—7 днів).

При III ступені хворих переводять у реанімаційне відділення, де поміщають у кисневий намет із постійною температурою, 100 % вологістю, періодичним розпилюванням ГКС, протинабрякових препаратів, бронхолітиків, відхаркувальних засобів. Призначають антибіотики широкого спектра дії, нейролептики, серцеві глікозиди. За відсутності ефекту показана короткочасна оротрахеальна інтубація, санація трахеї і бронхового дерева. При збереженні ознак стенозу III ступеня проводять інтубацію трахеї.

При IV ступені показані інтубація трахеї, ШВЛ, постійна санація бронхового дерева.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика неспецифічна, така само, як і при інших ГРВІ.

# Респіраторно-синцитіальна інфекція

Респіраторно-синцитіальна інфекція — гостра вірусна хвороба із групи ГРВІ з тенденцією до виникнення бронхіоліту в дітей молодшого віку й осіб похилого віку.

Респіраторно-синцитіальні віруси є найважливішими чинниками розвитку пневмонії і бронхіоліту в дітей першого року життя.

Результати досліджень показали, що антитіла до збудника цієї хвороби виявляють у 40 % дорослих; ця інфекція може спричинити тяжку пневмонію й ураження ЦНС. Проблемною респіраторно-синцитіальна інфекція стала для дитячих закладів і стаціонарів, де слугує основним чинником внутрішньолікарняного інфікування.

## ЕТІОЛОГІЯ

Респіраторно-синцитіальний вірус належить до родини Paramyxoviridae, містить одноланцюгову РНК. Вивчення його властивостей дало змогу виявити особливий характер впливу на уражені клітини — утворення синцитію (мереживоподібної структури, яка складається з клітин, пов'язаних одна з одною цитоплазматичними відростками). Це й стало підставою для назви — "респіраторно-синцитіальний". Окрім того, вірус має білки, які перешкоджають дії інтерферону.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є людина (хворий чи вірусоносій). Хворий найбільше заразний протягом 3—6 днів від початку захворювання. Період виділення вірусу не перевищує тривалості клінічних проявів.

Основний механізм передачі — повітряно-краплинний, зараження через предмети не має істотного значення. Описаний випадок перенесення вірусу реципієнту разом із трансплантованими органами.

Сприйнятливість найбільша у дітей перших років життя. Захворювання поширене повсюдно. У холодний період року реєструють епідемічні спалахи, у міжепідемічний період — спорадичні випадки. Спалахи, спричинені респіраторно-синцитіальним вірусом, виникають щорічно, переважно серед дітей молодшого віку. Характерні швидке поширення вірусу в колективі і висока контагіозність з охопленням усіх дітей, що народилися після останнього епідемічного спалаху. Внутрішньолікарняні спалахи перебігають з інфікуванням не лише пацієнтів, а й медичного персоналу. Імунітет після перенесеної респіраторно-синцитіальної інфекції нестійкий.

## ПАТОГЕНЕЗ

Провідною ланкою в патогенезі респіраторно-синцитіальної інфекції є порушення дренажної функції бронхового дерева. Вірус тропний до клітин легень, бронхіол і бронхів, що зумовлює локалізацію патологічного процесу. Результатом дії вірусу є некроз епітелію, набряк і круглоклітинна інфільтрація підслизового шару, гіперсекреція слизу. При значному ураженні бронхів може виникнути ГДН, аж до повної обтурації бронхів із розвитком ателектазів й емфіземи легень. Важливе значення в патогенезі цієї інфекції має стан імунітету, а саме рівень цитокінової відповіді. Особливістю перебігу хвороби у дітей є відстрочена або змішана продукція ендогенного інтерферону. Вірус має імуносупресивну властивість, ініціює імунопатологічні реакції за рахунок тривалої циркуляції імунних комплексів. Виражене зниження активності Т-супресорів, нетривала циркуляція специфічних імуноглобулінів IgM, низький рівень IgG до кінця 3—4-го тижня захворювання створюють умови для персистенції вірусів і формування хронічної інфекції. Тяжкий перебіг інфекції в осіб похилого віку пов'язаний зі збільшенням кількості повторних випадків захворювання і переважанням Th2-типу імунної відповіді (високий рівень IgE, IgA в крові). У дітей рівень специфічних IgG низький, що перешкоджає елімінації вірусу і сприяє тривалому перебігу хвороби.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у блоках "Інші гострі респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів" і "Грип та пневмонія" виділяють:

- J20.5 Гострий бронхіт, спричинений респіраторно-синцитіальним вірусом
- J12.1 Пневмонія, спричинена респіраторно-синцитіальним вірусом

Інкубаційний період — 3—7 діб. Що менший вік дитини, то частіше виникають і тяжче перебігають у неї пневмонія і бронхіт. У немовлят можуть приєднатися бронхіт з обструктивним компонентом і бронхіоліт. Тяжкість захворювання насамперед зумовлена розвитком ГДН, симптоми інтоксикації помірні. У дітей старшого віку й особливо у дорослих хвороба проявляється чханням, утрудненням носового дихання, ринітом зі значними серозними, слизистими або гнійними виділеннями, кашлем, помірною гіперемією і набуханням слизової оболонки носоглотки. Температура тіла нормальна або субфебрильна.

## ЛІКУВАННЯ

Можливе застосування рибавірину в аерозолі для етіотропного лікування інфекції у дітей і осіб з імунодефіцитними станами. Постійну інгаляцію рибавірину призначають по 12—18 год на добу протягом 3—5 діб. Можна використовувати і більш концентрований розчин (0,06 г/мл) по 2 год 3 рази на добу.

Ефективність інгаляційного введення адреноміметиків, а також застосування ГКС не доведено, хоча на практиці їх часто застосовують. Лікування респіраторно-синцитіального бронхіоліту, за влучним висловом американських педіатрів, "залишається хорошим прикладом терапевтичного нігілізму, коли нічого не працює, окрім кисню".

### ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика неспецифічна. На сьогодні в країнах Заходу синтезований павілізумаб — препарат із помірним профілактичним ефектом для немовлят із високим ризиком зараження. Він становить собою моноклональні антитіла, що діють проти гібридного білка зовнішньої оболонки вірусу.

## Бокавірусна інфекція

Бокавірусна інфекція — гостра вірусна хвороба із групи ГРВІ, при якій на тлі розладів з боку дихальних шляхів часто розвивається гастроентерит.

Вважають, що бокавірус є досить частим агентом ГРВІ у дітей віком від 6 міс. до 2 років, поступаючись тільки респіраторно-синцитіальному вірусу, адено- і риновірусам.

### ЕТІОЛОГІЯ

Вірус належить до роду Bocavirus, родини Parvoviridae. Він містить одноланцюгову ДНК, геном якої складається із 4000—6000 нуклеотидів. За допомогою філогенетичного аналізу вірусу виявлено його схожість із бичачим (*bovine*) і собачим (*canine*) парвовірусами, звідки і його назва — *boca*. Нині відомо 4 генотипи бокавірусу людини.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Вірус поширений у Франції, Швеції, Австралії, Японії та США. Рівень захворюваності становить 0,3—5,6 % у період із жовтня по травень у країнах із помірним кліматом, її пік припадає на березень, квітень і травень.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Натепер вважається, що найуразливішими до цієї інфекції є діти. У них захворювання супроводжується розвитком кашлю, нежитю, задишки і гастроентериту на тлі підвищеної температури тіла. У дорослих симптоми бокавірусної інфекції схожі з атиповою пневмонією, також можливий розвиток гастроентериту. З генотипом 1 вірусу асоціюють звичайні ознаки ГРВІ, тоді як при ураженні іншими генотипами часто спостерігають гастроентерит.

### ДІАГНОСТИКА

На сьогодні відсутні комерційно доступні діагностикуми для тестування бокавірусної інфекції. Підтвердити діагноз можливо за допомогою епідеміологічних досліджень.

### ЛІКУВАННЯ

Лікування бокавірусної інфекції не відрізняється від лікування інших вірусних захворювань дихальних шляхів і має симптоматичний напрям. Специфічної противірусної терапії захворювання не існує.

### ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика неспецифічна.

## Метапневмовірусна інфекція

Метапневмовірусна інфекція — хвороба із групи ГРВІ, яка найчастіше характеризується звичайними симптомами ГРВІ, але в певних випадках розвиваються тяжкі ураження нижніх відділів дихальних шляхів у групах ризику.

Метапневмовірус виявлений на всіх континентах, окрім Антарктиди. Він є причиною до 5 % ГРВІ і 12 % пневмоній в осіб віком до 20 років. Первинне зараження відбувається в ранньому дитинстві; у більшості дітей сероконверсія виникає вже до 5 років. Серопозитивність наближається до 100 % у віці 10 років у різних популяціях.

### ЕТІОЛОГІЯ

Метапневмовірус людини належить до підродини Pneumovirinae, родини Paramyxoviridae. Він найтісніше генетично пов'язаний із пташиним метапневмовірусом (вірусом ринотрахеїту індичок). На сьогодні це єдиний серед метапневмовірусів, для якого встановлено ураження людини. Містить РНК, має 2 основні групи (А і В) та 4 підгрупи.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Епідеміологічний ланцюг метапневмовірусної інфекції нагадує такий при респіраторно-синцитіальній. Дослідження також показали, що зараження метапневмовірусом із тяжкими наслідками часто відбувається в реципієнтів стовбурових клітин, легеневої тканини.

У помірному кліматі більшість випадків цієї інфекції виникають узимку і навесні. Пік вірусної активності в тропічних регіонах припадає на весняні й літні місяці. Вважають, що фактори ризику розвитку тяжкого захворювання подібні до таких при інших ГРВІ: недоношеність, хвороби серця і легень, імунна компрометація.

### ПАТОГЕНЕЗ

Скудність даних зумовлена нетривалим терміном досліджень на цей момент. Виявлено, що метапневмовірусна інфекція спричиняє низький рівень цитокінової відповіді. Шимпанзе є єдиними тваринами, що продемонстрували симптоматику захворювання, подібну до такої в людини. Проведені дослідження свідчать, що пік вірусного навантаження відбувається на 4—5-й день після зараження. Збільшення вірусного навантаження корелює з підвищенням температури тіла, інтенсивним використанням бронходилататорів і тривалістю госпіталізації хворих, незалежно від віку й супутніх захворювань.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Зараження людини метапневмовірусом спричинює широкий спектр респіраторних проявів, від легких до тяжких: підвищення температури тіла, ломота в тілі, нежить, кашель. Часто розвивається бронхіт чи пневмонія. Нерідко відбувається загострення бронхіальної астми, хронічної обструктивної хвороби легень. Як ускладнення описаний гострий середній отит.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика не розроблена до рівня рутинного використання.

## ЛІКУВАННЯ

## ПРОФІЛАКТИКА

Лікування і профілактика такі само, як при інших ГРВІ.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- ГРВІ — гострі вірусні хвороби з групи інфекцій дихальних шляхів, які супроводжуються помірною загальною інтоксикацією й ураженням дихальних шляхів, кон'юнктив і лімфатичних вузлів. Це найпоширеніша патологія, на яку припадає до 90 % усіх інфекційних хвороб. До ГРВІ нині належать аденовірусна і риновірусна інфекції, парагрип, респіраторно-синцитіальна, коронавірусна, бокавірусна, метапневмовірусна інфекції.
- Джерелом збудника при ГРВІ є хворі з вираженими або стертими формами хвороби, рідше — здорові вірусоносії. Зараження відбувається за допомогою повітряно-краплинного механізму передачі — під час розмови, кашлю, чхання. Велика кількість серотипів більшості збудників ГРВІ і типоспецифічність імунітету є причиною того, що на ці недуги люди хворіють багаторазово протягом життя. Рівень захворюваності підвищується в осінньо-зимовий період і ранньою весною, за вологої і холодної погоди.
- Аденовірусна інфекція характеризується переважним ураженням верхніх відділів дихальних шляхів, лімфатичного апарату, очей, травного каналу. Аденовіруси виявляють тропізм до клітин епітелію дихальних шляхів і лімфоїдної тканини.
- Риновірусна інфекція характеризується гострим ринітом (нежитем); зумовлює до 40 % усіх захворювань на ГРВІ. Риновіруси розмножуються в клітинах епітелію носової порожнини, спричиняючи місцеву запальну реакцію з вираженим набряком тканин і рясною секрецією. На відміну від інших збудників ГРВІ риновірус безпосередньо не уражує циліндричний миготливий епітелій; насамперед зазнає ушкодження плоский епітелій, що вкриває носові ходи.
- Парагрип перебігає з переважним ураженням у дорослих гортані і бронхів, а у дітей — з виникненням несправжнього крупу. Тривале виживання вірусів парагрипу на об'єктах довкілля створює можливість механічної побутової передачі та внутрішньолікарняного поширення. До найчастіших симптомів парагрипу належать нежить, грубий сухий кашель (гавкітливий), біль у горлі, осиплість голосу.
- Респіраторно-синцитіальна інфекція перебігає зі звичайними симптомами ГРВІ, але з тенденцією до виникнення бронхіоліту в дітей молодшого віку й осіб похилого віку. Провідною ланкою в патогенезі є порушення дренажної функції бронхового дерева. Вірус тропний до клітин легень, бронхіол і бронхів.
- Бокавірусна інфекція проявляється розладами з боку дихальних шляхів і частим гастроентеритом. Філогенетичний аналіз бокавірусу виявив його схожість із бичачим (*bovine*) і собачим (*canine*) парвовірусами, звідки і його назва — *boca*.
- Метапневмовірусна інфекція найчастіше характеризується звичайними симптомами ГРВІ, але в певних випадках розвиваються тяжкі ураження нижніх відділів дихальних шляхів у групах ризику. Зараження метапневмовірусом із тяжкими наслідками часто відбувається в реципієнтів стовбурових клітин, при пересадженні легеневої тканини.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Наведіть сучасне трактування ГРВІ, міжнародні поняття.
2. Схарактеризуйте епідеміологічні особливості ГРВІ.
3. Схарактеризуйте загальні підходи до діагностики і лікування ГРВІ.
4. Дайте визначення аденовірусної інфекції.
5. Дайте визначення риновірусної інфекції.
6. Дайте визначення парагрипу.
7. Дайте визначення респіраторно-синцитіальної інфекції.
8. Які особливості бокавірусної інфекції?
9. Які особливості метапневмовірусної інфекції?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Який із збудників ГРВІ містить ДНК?**

A. Респіраторно-синцитіальний вірус

B. Вірус грипу

C. Вірус парагрипу

D. Аденовірус

E. Риновірус

**2. Що із перерахованого нижче характерно для аденовірусної інфекції?**

A. Бронхіоліт
B. Бронхіоліт і пневмонія
C. Плівчастий кон'юнктивіт і фарингіт
D. Справжній круп, пневмонія
E. Бронхіоліт і несправжній круп

3. **Який препарат використовують для етіотропної терапії при респіраторно-синцитіальній інфекції?**
A. Парацетамол
B. Ацетилсаліцилову кислоту
C. Цефтріаксон
D. Ністатин
E. Рибавірин

4. **Чим переважно проявляється парагрип у дорослих?**
A. Ринітом
B. Ларингітом
C. Трахеїтом
D. Лімфаденопатією
E. Бронхоспазмом

5. **Яке ускладнення характерне для парагрипу в дітей?**
A. Справжній круп
B. Несправжній круп
C. Синусит
D. Пневмонія
E. Апендицит

6. **При якому інфекційному захворюванні з'являється місцева реакція слизової оболонки носа з гіперемією, набряком і значною секрецією?**
A. Риновірусній інфекції
B. Дифтерії
C. Легіонельозі
D. Вітряній віспі
E. Грипі

7. **Який синдром характерний для респіраторно-синцитіальної інфекції у дітей раннього віку?**
A. Кон'юнктивіт
B. Отит
C. Фарингіт
D. Трахеїт
E. Бронхіоліт

8. **Який вірус належить до ГРВІ?**
A. Норволк
B. Коронавірус
C. Простого герпесу
D. Епштейна – Барр
E. Віспи

9. **Який вірус належить до ГРВІ?**
A. Краснухи
B. Бокавірус
C. Вітряної віспи
D. Поліомієліту
E. Кору

10. **Який вірус належить до ГРВІ?**
A. Коксакі
B. ECHO
C. Метапневмовірус
D. Епідемічного паротиту
E. Простого герпесу

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – D; **2** – C; **3** – E; **4** – B; **5** – B; **6** – A; **7** – E; **8** – B; **9** – B; **10** – C.

# АТИПОВІ ПНЕВМОНІЇ

Термін "атипова пневмонія" використовують для позначення ураження легень, зумовлених не звичайними збудниками пневмонії (S. pneumoniae, H. influenzae та ін.), а атиповими мікроорганізмами: мікоплазмами, легіонелами, хламідофілами, туляремійним мікробом, коксієлами, вірусами грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальним вірусом, аденовірусами, вірусом кору, коронавірусом БКРС, збудником ТГРС. Поняття "атипова пневмонія" також включає той факт, що епідеміологічні чинники передачі й клінічні прояви ураження легень, спричиненого атиповими збудниками, відрізняються від зумовлених типовими збудниками пневмоній. Усі мікроорганізми групи атипової пневмонії є внутрішньоклітинними агентами, їх не можна виявити при дослідженні мазка мокротиння і при стандартному бактеріологічному посіві мокротиння або крові (фарбування за Грамом і культивування на стандартних поживних середовищах). Для їх діагностики потрібні більш складні й високовартісні методи дослідження. Особливість атипових пневмоній полягає в переважанні симптомів загальної інтоксикації, які відсувають на другий план легеневі прояви; привертає увагу відсутність інфільтративних змін на рентгенограмі легень у перші дні хвороби (так званий інтерстиційний тип ураження). Перебіг таких пневмоній непередбачуваний – від малосимптомного до вкрай тяжкого, із розвитком небезпечних для життя ускладнень. Труднощі діагностики і різноманітність клінічної картини часто зумовлюють несвоєчасну госпіталізацію хворих, запізнілі встановлення діагнозу і помилки у виборі терапії. У цьому розділі будуть висвітлені особливості атипових пневмоній, спричинених мікоплазмами, легіонелами, хламідофілами.

# Респіраторний мікоплазмоз

Респіраторний мікоплазмоз — гостре антропонозне захворювання, спричинюване Mycoplasma pneumoniae, яке характеризується переважним ураженням легень, можливим ушкодженням плеври та шкіри.

Мікоплазмові пневмонії натепер визнані однією з найпоширеніших позагоспітальних пневмоній у пацієнтів віком до 40 років; найбільший показник захворюваності спостерігається у віці 5—20 років. Спалахи цього захворювання реєструють кожні 4—8 років, частіше в закритих колективах, наприклад, у в'язницях і військових частинах.

## ЕТІОЛОГІЯ

M. pneumoniae належить до роду Mycoplasma, родини Mycoplasmataceae. Назва роду утворена з двох грецьких слів: *mukks* — гриб, *plasma* — зображення. На сьогодні відомо понад 80 видів мікоплазм, що належать до цього роду. Раніше їх вважали проміжними формами між бактеріями і вірусами, нині відносять до особливого порядку Firmicutes, царства Bacteria. Різні види мікоплазм виділяють із навколишнього середовища: від рослин, тварин і людини. Людина — природний резервуар 14 видів мікоплазм, серед яких провідним є M. pneumoniae. Мікоплазми мають єдину антигенну структуру, антигенних варіацій не виявлено. Подібно до вірусів можуть проходити через бактерійні фільтри, але, як і бактерії, ростуть на спеціальних безклітинних поживних середовищах. Через відсутність клітинної стінки мікоплазми вирізняються значним поліморфізмом, часто нагадують грибкові елементи, унаслідок чого вони й отримали свою назву. Клітина їх складається із трьох морфологічних компонентів: елементарної мембрани, рибосоми і нуклеоїду, представленого подібними до ДНК нитками.

Мікоплазми малостійкі в навколишньому середовищі, руйнуються ультразвуком, дією низьких і високих температур. Характерний зовнішній вигляд мають колонії мікоплазм на поживному середовищі: центр або вся колонія розміщені нижче, ніж поверхня агару.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Резервуар і джерело інфекції — людина (хворий або носій). Доведена здатність до довгострокового виділення збудника, оскільки мікоплазма тривало зберігається в дихальних шляхах хворих навіть при клінічно ефективній антибіотикотерапії.

Механізм передачі інфекції — повітряно-краплинний. Можливе також аерогенне зараження контактно-побутовим шляхом через контаміновані предмети побуту або брудні руки.

Характерними особливостями захворювання є повсюдне поширення, локальні спалахи в організованих колективах дітей і дорослих, що спричиняють цілий спектр захворювань — від прихованої інфекції і захворювання верхніх дихальних шляхів до бронхопневмоній, які інколи супроводжуються плевритом. Захворювання реєструють протягом усього року, чіткої сезонності не встановлено, однак найбільші спалахи трапляються наприкінці літа й восени. Особи з різними формами імунодефіциту частіше хворіють на мікоплазмову інфекцію. Постінфекційний імунітет тривалий (5—10 років і більше).

## ПАТОГЕНЕЗ

Особливістю захворювання є розвиток помірної запальної реакції в легеневій тканині і поява наростаючої продуктивно-інфільтративної реакції з формуванням навколобронхової, навколосудинної й інтерстиційної лімфоїдно-моноцитної інфільтрації. Клітинні імунні реакції перебігають за типом гіперчутливості сповільненого типу. Вони лежать в основі утворення вогнищ некрозу епітелію із заповненням альвеол ексудатом або набряковою рідиною, переважно в прикореневих зонах легень.

У результаті дії гемолізину, пероксидів, а також здатності мікоплазми зумовлювати синтез холодових антитіл класу IgM (виявляють приблизно в 50 % хворих) можливий розвиток гемолітичної анемії. Внутрішньосудинний гемоліз призводить до мікроциркуляторних розладів і появи дрібних геморагій на шкірі й у легеневій тканині, а також геморагічних плевритів.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у розділі X "Хвороби органів дихання", блоці "Грип та пневмонія", класі "Бактерійна пневмонія, не класифікована в інших рубриках" вирізняють:

J15.7 Пневмонія, спричинена Mycoplasma pneumoniae

У блоці "Інші гострі респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів", класі "Гострий бронхіт" виділяють:

J20.0 Гострий бронхіт, спричинений Mycoplasma pneumoniae

Респіраторний мікоплазмоз характеризується поліморфізмом клінічних проявів. При ***гострому бронхіті, спричиненому M. pneumoniae***, інкубаційний період може тривати до 3 тиж. Захворювання найчастіше розвивається поступово, з підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, появи нездужання, загальної слабості, ломоти в тілі, головного болю. Через 1—2 дні температура тіла підвищується, симптоми інтоксикації посилюються, особливо головний біль. В окремих хворих відмічено ознаки менінгізму з наявністю менінгеальних симптомів. Разом з цим можливий і гострий розвиток хвороби, коли температура тіла вже в перші години сягає 39—40 °C. Гарячковий період продовжується 4—6 днів, але гіпертермія спостерігається не більше 2—3 днів. В окремих випадках після зниження температури тіла монотонний субфебрилітет триває протягом 10—12 днів. З першого дня хвороби з'являються симптоми ураження верхніх відділів дихальних шляхів. Частішими з них є сухість і дряпання в горлі, закладення носа, кашель. При огляді горла спостерігають виражену гіперемію, особливо задньої стінки, і збільшення фолікулів. Фарингіт зазвичай поєднується з ринітом. На порушення носового дихання скаржаться всі хво-

рі. Воно зумовлене набряком слизової оболонки носа, виражена ринорея не характерна. Одним із провідних симптомів є сухий кашель. У більшості хворих він болісний, інколи нагадує напади кашлюку, провокує блювання, біль у животі і грудях, призводить до порушення сну. Тривалість кашлю — 6—10 днів, але він може непокоїти й довше. Дихання стає жорстким, з'являються сухі хрипи.

При ***пневмонії, спричиненій M. pneumoniae***, інкубаційний період триваліший, ніж при гострому мікоплазмовому бронхіті, і варіює від 7 до 28 днів. У більшості дорослих хвороба розвивається поступово: нездужання, помірний головний біль, закладення носа, сухий кашель. Через 3—4 дні з'являється озноб із підвищенням температури тіла до 39—40 °С. Тривалість гарячки не перевищує 10—12 днів. Можливий і гострий розвиток процесу, коли температура тіла з перших днів сягає високих цифр. На відміну від бактерійних пневмоній ознак вираженої інтоксикації немає. Нудота, блювання, порушення сну виникають рідко. Значно частіше хворих непокоять артралгії, міалгії, особливо в попереку. Постійним симптомом є кашель, який виникає з першого дня хвороби і продовжується 10—15 днів, а інколи і довше. Спочатку він зазвичай сухий, виснажливий, але до кінця 2-го тижня стає продуктивним. Мокротиння відходить погано і в невеликій кількості. У перші дні хвороби симптоми пневмонії виявити не вдається. Із 5—7-го дня у деяких хворих з'являється біль у грудній клітці. Фізикальні зміни в легенях мізерні або відсутні, хоча при рентгенологічному дослідженні спостерігають запальні зміни. Украй рідко виникають симптоми ГДН у вигляді задишки, ціанозу. Під час спірографії виявляють зміни вентиляційної функції легень і порушення прохідності бронхів. Рентгенологічна картина мікоплазмової пневмонії варіабельна. Процес може перебігати за типом сегментної вогнищевої пневмонії або з наявністю інтерстиційного пневмоніту. Інфільтрати найчастіше виникають у нижній частці, охоплюють 1—2 сегменти. Ураження всієї частки розвиваються нечасто. Вогнища можуть бути негомогенними, без чітких контурів. Проявами запального процесу також можуть слугувати ателектази і плевральний випіт (5—20 %). Проте жодне з названих не є специфічною діагностичною ознакою. Після гострого періоду захворювання сухий кашель може зберігатися 1—6 міс. У деяких хворих можливий розвиток позалегеневих проявів: еритематозно-папульозний висип на шкірі, вузлувата еритема.

### УСКЛАДНЕННЯ

Можуть виникати серцево-судинні розлади (аритмії, перикардити, міокардити), енцефаліти і менінгоенцефаліти, поперековий мієліт, синдром Гієна—Барре, панцитопенія, інфаркт селезінки.

### ДІАГНОСТИКА

Гострий бронхіт, спричинюваний M. pneumoniae, не має будь-яких специфічних симптомів, і тому клінічна діагностика його достатньо складна. Мікоплазмова пневмонія попри наявні особливості перебігу специфічних симптомів також не має, тому вирішальними у встановленні діагнозу є результати рентгенологічного і лабораторного дослідження. Картина периферичної крові характеризується нормальною кількістю лейкоцитів, часто виникає лімфоцитоз. ШОЕ нормальна або трохи збільшена.

*Специфічна діагностика* ґрунтується на мікробіологічному виділенні збудника з крові, мокротиння, змивів із носоглотки або на визначенні антигенів й антитіл до нього в різних біологічних рідинах, найчастіше в сироватці крові. Основу серологічної діагностики становлять РНГА, РЗК, РН, РІФ. Слід зазначити, що виділення чистої культури збудника можливе лише у спеціалізованих референс-лабораторіях, тому цей метод не використовують для рутинної діагностики; окрім того, він часто дає псевдонегативні результати. Найбільш чутливим методом підтвердження діагнозу є ПЛР.

### ЛІКУВАННЯ

За відсутності пневмонії використання антибіотиків недоцільне, можна обмежитися симптоматичними засобами. Препаратами вибору для етіотропної терапії мікоплазмової пневмонії є азитроміцин (0,5 г на добу), або кларитроміцин (0,5—1,0 г на добу), або доксициклін (0,1—0,2 г на добу). Тривалість курсу залежить від клінічного ефекту (часто 5—7 діб). Препаратами резерву при тяжкому перебігу є левофлоксацин (0,5 г на добу) чи моксифлоксацин (0,4 г на добу) впродовж 7—14 діб або геміфлоксацин по 0,32 г протягом 5 діб. При тяжкій пневмонії зі схильністю до затяжного перебігу, коли ентеральне або парентеральне введення антибіотиків недостатньо ефективне, рекомендується їх використання у вигляді ультразвукового аерозолю в поєднанні з протеолітичними ферментами.

### ПРОФІЛАКТИКА

Основні методи профілактики неспецифічні, передбачають госпіталізацію хворого, використання індивідуальних масок одноразового застосування у разі потреби контакту з особами, підозрілими відносно розвитку інфекції. Засоби специфічної профілактики не розроблено.

## Легіонельоз

Легіонельоз (лат. *legionellosis*) — гостре сапронозне інфекційне захворювання, спричинюване переважно Legionella pneumophila, рідше іншими легіонелами, яке характеризується поліморфізмом клінічних симптомів із переважним ураженням дихальної системи, перебігає у двох клінічних формах — хвороба легіонерів і гарячка Понтіак.

Легіонельоз хоча й трапляється повсюдно, але вважається хворобою розвинених країн, де існують широкі можливості реалізації аерогенного зараження (кондиціонери, вентиляційні системи, сучасні душові обладнання тощо). Досить часто хвороба перебігає у вигляді спалахів. Вважають, що хвороба легіонерів є причиною госпіталізації в світі до 10 %

хворих із гострими пневмоніями. Останніми роками особливе значення надається проблемі легіонельозу в контексті хвороб мандрівників — виникає під час туристичних і ділових поїздок і діагностується після повернення з них. Випадки захворювань, пов'язані із внутрішньолікарняними спалахами, реєструють протягом усього року; відомі й позалікарняні спалахи легіонельозу.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудники — грамнегативні аеробні рухливі бактерії роду Legionella, родини Legionellaceae. Хоча на сьогодні виявлено 64 серогрупи у 42 видів тварин, саме L. pneumophila спричинює більшість випадків легіонельозу в людини. Легіонели вирізняються незвичайною послідовністю нуклеотидів у складі ДНК, унікальним жиро-кислотним складом, що не характерний для переважної більшості видів інших грамнегативних бактерій, досить рідким типом метаболізму (безпосереднє використання амінокислот як основного джерела вуглецю й енергії). Антигенна структура легіонел складна. Специфічність серотипу визначає ліпополіцукридний антиген. У збудників легіонельозу встановлено наявність термостабільного ендотоксину, їм властива гемолітична, цитотоксична активність.

Легіонели вирізняються своєрідними вимогами до умов культивування. Це факультативні паразити, які потребують для свого культивування максимально збагачених штучних поживних середовищ зі специфічною рецептурою, вузького діапазону pH і температури. Найуспішнішим є культивування легіонел на поживному середовищі, яке містить 8 амінокислот. L. pneumophila також культивують на клітинних середовищах (курячі ембріони, морські свинки).

Бактерія стійка в навколишньому середовищі: виживає до 139 днів у дистильованій воді і 369 днів — у водопровідній. Добре зберігається протягом кількох років за температури 70 °С, чутлива до дії кислот, дезінфекційних і антисептичних препаратів.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Доведено, що L. pneumophila – природний мешканець водойм, здатний до існування в різних умовах навколишнього середовища. Встановлено симбіотичну взаємодію легіонел із простими і синьозеленими водоростями, виявлено патогенність L. pneumophila для амеб, що живуть у воді й поширені у ґрунті. Таким чином, легіонельоз — це типовий сапроноз, тому що природним резервуаром збудника є різні водойми. Відомі дві екологічні ніші існування легіонел. Перша з них — природні умови прісноводних водойм з усією складністю їх біоценотичних взаємодій і широким діапазоном фізичних і хімічних чинників, що визначають ступінь виживання і репродукції збудника в навколишньому середовищі. Друга — результат трансформації навколишнього середовища під впливом діяльності людини. Це кондиціонери рециркуляційного типу, водні резервуари, охолоджувальні вежі або випарні конденсори електростанцій, сучасні душові установки та інші конструктивні атрибути використання води для потреб сучасної цивілізації. Хвора людина не є джерелом легіонел. Навіть при тісному контакті з хворим випадків зараження оточуючих не зареєстровано. Не встановлено також виділення збудників від будь-яких тварин, птахів або членистоногих.

Механізм передачі — аерогенний, найчастіше зараження відбувається при вдиханні дрібного водного аерозолю. Можливий і повітряно-пиловий (ґрунтовий) шлях зараження під час будівельних і земляних робіт. В умовах лікувально-профілактичних закладів може реалізуватися й артифіційний шлях зараження, пов'язаний із лікувальними процедурами: вихровими ваннами, терапією ультразвуковими дезінтеграторами, інтубацією та ін.

Сприйнятливість до легіонельозу загальна. Основними факторами ризику є тютюнокуріння, уживання алкоголю, супутні захворювання (цукровий діабет, лейкоз, злоякісні пухлини). Частіше виникає серед осіб, які проживають у готелях, у медичних працівників і хворих геріатричних та психіатричних стаціонарів. Пік захворюваності припадає на серпень-вересень. Особи похилого віку хворіють часто, причому чоловіки в 2—3 рази частіше, ніж жінки. Тривалість постінфекційного імунітету не вивчена, проте рецидивів хвороби не зареєстровано.

## ПАТОГЕНЕЗ

Основні вхідні ворота інфекції — органи і тканини дихальної системи, включаючи легеневу тканину. Первинне ураження епітеліальних клітин верхніх або нижніх відділів дихальних шляхів і легень залежить від інфікувальної дози, розмірів часточок аерозолів, особливостей зовнішнього дихання. Характер вхідних воріт визначає форму і тяжкість інфекційного процесу. При спалахах і спорадичних випадках хвороби у людей, під час експериментального моделювання інфекції у лабораторних тварин доведено, що легіонели розмножуються переважно в альвеолярних макрофагах, поліморфноядерних нейтрофілах і моноцитах.

У ході розвитку запальної реакції бактерії поглинаються клітинами СМФ. Залежно від функціонального стану останніх, у тому числі й завершеності фагоцитозу, бактерії або руйнуються, або тривало зберігаються у фагоцитах, розмножуючись і призводячи до їх загибелі і швидкого прогресування патологічного процесу. Це зумовлює затяжний перебіг інфекції з рецидивами. Припускають, що при високій активності альвеолярних макрофагів захворювання розвивається не як тяжка пневмонія, а у вигляді гарячки Понтіак. Поширення збудника з течією крові по різних органах і системах призводить до розладів мікроциркуляції аж до ГРДС, запального процесу з геморагічним компонентом, утворенням лімфоплазмоцитних інфільтратів і вогнищ некрозу.

При вираженій бактеріємії захворювання інколи може перебігати за септичним типом із розвитком ендокардиту, перикардиту і вторинних гнійних вогнищ. Вивільнення ендотоксину після загибелі бактерій і прогресивна ендотоксинемія зумовлюють клінічні прояви інтоксикації аж до токсичної енцефалопатії й ІТШ. З дією токсичних чинників пов'язують можливість пригнічення процесів кровотворення в

кістковому мозку, некрозу печінкових клітин, епітелію ниркових канальців, що разом із розладами мікроциркуляції в нирках призводить до розвитку ГНН.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 у розділі X "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Інші бактерійні хвороби", підкласі "Інші бактерійні інфекції, не класифіковані в інших рубриках" виділяють:

A48.1 Хвороба легіонерів
A48.2 Непневмонічна хвороба легіонерів (гарячка Понтіак)

При ***хворобі легіонерів*** інкубаційний період становить 2—11 днів, у середньому 7 діб. У деяких хворих виникають продромальні прояви. У клінічній картині з 4—7-го дня хвороби переважають непродуктивний кашель і задишка. Симптомів ураження верхніх дихальних шляхів і нежитю немає. Далі у більшості хворих кашель супроводжується виділенням невеликої кількості слизисто-гнійного або кров'янистого мокротиння, кровохарканням. Наростає задишка, виникає сильний біль у грудях, особливо при супутньому фібринозному плевриті. У легенях виявляють притуплення перкуторного звуку, ділянки ослабленого дихання, велику кількість сухих і вологих дрібнопухирчастих хрипів. Майже у половини хворих вислуховують шум тертя плеври. Для гострого альвеоліту характерна поява з перших днів хвороби сухого кашлю на тлі високої гарячки та інших проявів інтоксикації (головний біль, міалгії тощо). Надалі кашель стає вологим із виділенням слизистого або слизисто-гнійного мокротиння, наростає задишка. Під час аускультації у легенях з обох боків вислуховують рясну дифузну крепітацію. Процес характеризується пропотіванням в альвеоли еритроцитів і фібрину, набряком алвеолярних перегородок. У деяких випадках захворювання набуває затяжного прогресивного перебігу з розвитком фіброзу.

Разом з ураженням органів дихання у частини хворих виникає патологія інших органів і систем. Шлунково-кишкові симптоми (діарея з водянистими випорожненнями без крові, блювання) є другими за частотою після респіраторних. Діарея зазвичай починається на 4—5-й день хвороби і продовжується 5—10 днів. Ураження ЦНС спостерігають у 20—50 % хворих. Вони скаржаться на головний біль, сплутаність свідомості, галюцинації. Психічний стан хворих може варіювати від депресії й емоційної лабільності до непритомності, втрати орієнтації і летаргії. Більшість дослідників трактують зміни, що розвиваються з боку ЦНС, як токсичну енцефалопатію. В 1/3 хворих спостерігають клінічні прояви ураження нирок. У невеликої кількості хворих розвивається ГНН, яка перебігає з анурією, азотемією, що потребує проведення гемодіалізу.

У разі тяжкого перебігу хвороби наростають ГДН і ССН, смерть настає до кінця 1-го тижня хвороби. У половині випадків летальному наслідку передує ІТШ з розвитком ДВЗ-синдрому. При сприятливому перебігу хвороби в період реконвалесценції тривало зберігаються загальна слабість, запаморочення, дратівливість, можлива астенія.

***Непневмонічна хвороба легіонерів (гарячка Понтіак)*** має інкубаційний період від 6 год до 3 діб, у середньому 36 год. Ця гарячка починається з прогресивного нездужання, дифузного болю в м'язах. Температура тіла підвищується в 1-й день хвороби до 37—40 °С, з'являються озноб і головний біль. Виникають респіраторні симптоми, сухий кашель, біль під час ковтання і сухість у горлі, біль у грудній клітці. Пневмонія не характерна. Часто виявляють неврологічні розлади: запаморочення, світлобоязнь, непритомність різного ступеня, порушення координації, безсоння; більшість хворих турбує порушення пам'яті і здатності зосередитися. У частини хворих виникають незначний біль у животі, нечасте блювання. Ознак ураження печінки і нирок немає. Ця форма легіонельозу закінчується без лікування протягом 2—3 днів. Ускладнень не спостерігалося.

## ДІАГНОСТИКА

У загальному аналізі крові виявляють лейкоцитоз зі зрушенням формули вліво, значне збільшення ШОЕ (понад 60 мм/год). При тяжкому перебігу хвороби легіонерів можуть підвищувати активність АлАТ, АсАТ, КФК, рівень С-реактивного білка, виникає гіпофосфатемія (яка вважається типовою для хвороби легіонерів). Рентгенологічно виявляють однобічну або двобічну вогнищеву пневмонію. Здебільшого уражуються нижні частки легень, особливо правої. У деяких хворих у місцях старих інфільтратів виникає мігрувальна пневмонія. Разом з цим з'являються й нові інфільтрати на раніше не уражених ділянках, часто в іншій легені. Поліпшення рентгенологічної картини починається з 12—14-го дня хвороби, проте остаточне відновлення затягується до 8—10 тиж.

*Специфічна діагностика* хвороби легіонерів включає бактеріологічний метод — для виділення збудника використовують плевральну рідину, мокротиння, уміст бронхів, отриманий під час лаважу, кров. Матеріал висівають на спеціальний агар Мюллера—Хінтона з додаванням солей заліза і цистеїну. Збудник добре, хоча й повільно (5—7 днів) росте за наявності 5 % $CO_2$. Найбільш надійним є виділення збудника при зараженні морських свинок матеріалом, отриманим від хворих, із подальшим інфікуванням курячих ембріонів. Проводять також аналіз матеріалу (крові, мокротиння) методом прямої РІФ і РМА. Для діагностики хвороби легіонерів широко використовують визначення антигенів L. pneumophila в сечі, які іноді можна виявити через 2—3 міс. від початку хвороби. Рекомендують також ІФА і ПЛР.

## ЛІКУВАННЯ

При перебігу легкого і середнього ступеня тяжкості застосовують азитроміцин по 0,5 г на добу, або доксициклін по 0,2 г на добу, або ципрофлоксацин по 1,5 г на добу, або кларитроміцин по 0,5—1,0 г на добу. У разі тяжких випадків рекомендують парентерально вводити левофлоксацин по 0,5 г на добу або моксифлоксацин по 0,4 г на добу. Курс лікування має різну тривалість залежно від клінічної ситуації.

Пеніцилін і його похідні, цефалоспорини, аміноглікозиди виявилися неефективними при лікуванні хворих на легіонельоз.

Для корекції гіпоксії застосовують респіраторну підтримку, оксигенотерапію. Протишокові заходи, боротьбу з кровотечами й інтоксикацією проводять за загальноприйнятими принципами. У разі ускладнення легіонельозу ГНН показаний гемодіаліз.

### ПРОФІЛАКТИКА

Питання специфічної профілактики із застосуванням вакцини перебувають у стадії розроблення. Необхідна епідеміологічна настороженість відносно контингентів підвищеного ризику інфікування. Це особи, які працюють у приміщеннях із кондиціонерами; працівники, які здійснюють земляні роботи; обслуговий персонал системи водопостачання і теплоелектромережі. Ефективним заходом для знешкодження легіонел є підвищення температури води до 60 °С для очищення системи.

## Орнітоз

Орнітоз (лат., англ. *ornithosis*) — зоонозне інфекційне захворювання, спричинюване внутрішньоклітинним збудником Chlamydophila psittaci, яке характеризується розвитком інтоксикаційного синдрому й ураженням дихальної системи; передається від птахів. Пситтакоз — це окремий варіант орнітозу, при якому людина заражається від папуг (папугова гарячка). На певному етапі вважали, що хвороба може передаватися людині тільки від цих птахів, але згодом стало зрозумілим, що велика кількість інших птахів може бути джерелом інфекції. Окремі лікарі продовжують поширювати назву "пситтакоз" на всі випадки орнітозу, ототожнюючи терміни "орнітоз" і "пситтакоз", хоча це неправильно.

Орнітоз поширений в усьому світі. Натепер тільки у США щорічно реєструють до 200 випадків орнітозу. Але вважається, що реальні цифри значно більші, оскільки діагностувати це захворювання складно внаслідок нетипової клінічної картини, а також широкого застосування для емпіричної терапії макролідів, до яких збудник чутливий. Частіше хворіють особи середнього і старшого віку. Останніми роками занепокоєння викликає підвищення захворюваності у розвинених країнах, що пов'язано з імпортом екзотичних птахів.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудник орнітозу раніше був класифікований як Chlamydia psittaci родини Chlamydiaceae. У 1999 р. американські мікробіологи К. Еверетт, Р. Буш і А. Андерсон запропонували нову класифікацію цієї родини після аналізу 16S і 23S рРНК генів, а також морфологічної та генетичної інформації. Нині родину Chlamydiaceae поділено на два роди: Chlamydia і Chlamydophila (Ср.). До першого належить Ch. trachomatis — збудник трахоми й уретритів; до другого — Ср. psittaci, Ср. pecorum, Ср. pneumoniae, Ср. abortus, Ср. felis, Ср. caviae. Збудником орнітозу є Ср. psittaci, яка має сферичну форму, містить ДНК і РНК. За Грамом забарвлюється погано, тому застосовують фарбування за Романовським—Гімзою (фіолетовий колір). Ср. psittaci є внутрішньоклітинним паразитом, має 8 сероварів, розмножується лише в живих клітинах. Культивують збудника орнітозу в культурах тканини і курячих ембріонах, шляхом зараження лабораторних тварин (білих мишей). Він відносно стійкий у навколишньому середовищі, добре переносить низьку температуру, проте швидко інактивується під дією високих температур і дезінфекційних засобів.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Резервуаром і джерелом інфекції є свійські й дикі птахи. На сьогодні відомо понад 170 видів птахів, які можуть бути джерелом інфекції. Найбільше епідеміологічне значення мають свійські птахи (особливо качки й індички), кімнатні птахи (папуги, канарки та інші дрібні співочі птахи) й, особливо, міські голуби. Деякі штами Ср. psittaci можуть інфікувати овець, кіз та корів і призводити до розвитку хронічних інфекцій і абортів. Передача від людини до людини можлива, але трапляється дуже рідко. Такі випадки можуть спричинити тяжче захворювання, ніж коли джерелом орнітозу є птахи.

Механізми передачі — повітряно-краплинний (вдихання бронхового слизу безпосередньо від хворих птахів), аерогенно-пиловий (вдихання дрібних часточок висушеного посліду заражених птахів). Останній реалізується при догляді за птахами (годування, прибирання за ними), відвідуванні зоомагазинів, навіть при підстриганні газонів тощо. Описано рідкісні випадки інфікування від хворої на орнітоз людини при здійсненні реанімаційних заходів "рот у рот".

Орнітоз є професійним захворюванням працівників зоопарків, зоомагазинів, птахівників і тваринників. Спалахи виникають у періоди масового забою, завезення нових партій птахів та ін. При побутовому інфікуванні чіткої сезонності не відзначено, частіше спостерігають спорадичні захворювання, хоча можливі й невеликі родинні спалахи. Сприйнятливість людей висока, постінфекційний імунітет нетривалий і ненапружений, описано повторні випадки захворювання.

### ПАТОГЕНЕЗ

Вхідними воротами є слизові оболонки всіх відділів дихальних шляхів, у тому числі дрібні бронхи й альвеоли. Накопичення і розмноження збудника відбувається в епітелії та клітинах СМФ. При руйнуванні уражених клітин бактерії, продукти їх розпаду і життєдіяльності потрапляють у кров, що зумовлює розвиток інтоксикаційного синдрому. За течією крові бактерії можуть проникати в усі органи і тканини — легені, ЦНС, серце й судини, печінку, призводячи до розвитку поліорганних уражень. Збудники орнітозу здатні до тривалої внутрішньоклітинної персистенції, що зумовлює можливість рецидивного перебігу захворювання.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у розділі "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Інші хвороби, спричинені хламідіями" інфекція, спричинена Cp. psittaci, має код А70.

Інкубаційний період, як правило, триває 5—14 днів, максимальна тривалість — 54 дні. Захворювання частіше починається гостро, з підвищення температури тіла до 38—39 °С. З'являються всі неспецифічні ознаки інтоксикаційного синдрому: загальна слабість, озноб, посилене потовиділення, міалгії, ломота в суглобах, головний біль. Гарячка має постійний або ремітивний характер, триває кілька тижнів. Деякі хворі скаржаться на біль у горлі, розлади сну й апетиту. Інколи можливі нудота, блювання і рідкі випорожнення, або, навпаки, закрепи. Часто на 1-му тижні хвороби розвивається гепатолієнальний синдром.

Під час огляду в частини хворих виявляють кон'юнктивіт. Можливий розвиток епісклериту, який супроводжується відчуттям печіння, "піску в очах", болем при рухах очних яблук, інколи зниженням гостроти зору. Іноді спостерігають зміни на очному дні. Язик стовщений, вкритий нальотом, можливі відбитки зубів по краях. Характерна схильність до брадикардії і зниження АТ. У деяких хворих виникають безсоння, зміни психоемоційної сфери (збудження, дратівливість і плаксивість, або, навпаки, загальмованість, апатія), астенія; можуть з'являтися симптоми подразнення мозкових оболон, неврологічна симптоматика у вигляді тремору пальців рук, тремтіння язика при висовуванні, парестезії кистей, невриту трійчастого нерва. В окремих хворих на шкірі виникають неяскраві червоні плями, схожі на розеоли (плями Хордера). Рано з'являється кашель, сухий або зі слизистим мокротинням (на 3—4-й день хвороби). Хворі скаржаться на відчуття печіння за грудниною, осиплість голосу. У разі розвитку пневмонії задишку спостерігають рідко; дані перкусії мізерні, при аускультації вислуховують сухі хрипи, рідше — одиничні дрібнопухирчасті.

До рідких варіантів орнітозу належать випадки захворювання без ураження легень, які перебігають із помірною гарячкою, болем у горлі, міалгіями, гепатолієнальним синдромом. Відомі орнітозні серозні менінгіти, що інколи поєднуються із пневмонією, а також менінгоенцефаліт із розвитком поліневритів, парезів і паралічів.

Іноді повне одужання настає через 10—15 днів, але досить рідко захворювання стає ремітивним із подальшим рецидивуванням. Ранні рецидиви виникають через 2—4 тиж. після гострої фази, пізні — через 3—4 міс. Розвиток рецидивних форм хвороби пояснюється внутрішньоклітинним паразитуванням Cp. psittaci.

У людей можуть виникати бронхіти і пневмонії, спричинені Cp. pneumoniae. За клінічною картиною вони нагадують легкі й середньотяжкі випадки орнітозу, неврологічні та психотичні прояви зазвичай не розвиваються.

## УСКЛАДНЕННЯ

До них належать гломерулонефрит, тубулоінтерстиційний нефрит, ДВЗ-синдром, реактивні артрити й поліартрити, міокардит, ендокардит, поліневрит і паралічі, ГННМ. До появи антибактерійної терапії смертність від цього захворювання сягала 15—20 %, а після появи антибіотиків широкого спектра дії значно знизилась і становить менше ніж 1 %.

## ДІАГНОСТИКА

У загальному аналізі крові виявляють лейкопенію або нормоцитоз, відносний лімфоцитоз і анеозинофілію. ШОЕ збільшена або в межах вікової норми. У сечі нечасто виникає помірна протеїнурія. Під час рентгенологічного дослідження органів грудної клітки спостерігають неспецифічні зміни: рідко — інфільтрати в нижніх відділах легень, частіше — розширення кореня легені, посилення легеневого малюнка. Розсмоктування вогнищ пневмонії відбувається повільно.

*Специфічна діагностика.* Використовують ПЛР, яка дає змогу встановити діагноз уже на ранніх стадіях захворювання. РЗК може давати несправжньопозитивні результати внаслідок перехресного реагування з іншими хламідійними інфекціями, що необхідно враховувати при встановленні діагнозу. ІФА і РІФ також можна використовувати для діагностики цього захворювання. Серологічні тести є основою діагностики, але через затримку появи специфічних антитіл їх не можна застосовувати для швидкого підтвердження діагнозу. Кров досліджують двічі на початку захворювання і через 2 тиж., щоб підтвердити 4-разове наростання титру специфічних антитіл.

Культивування Cp. psittaci можливе, але у широкій клінічній практиці не застосовується через високий рівень загрози інфікування співробітників лабораторії. Іноді під час біопсії можна виявити Cp. psittaci всередині макрофагів.

## ЛІКУВАННЯ

Препаратами для лікування орнітозу нині є доксициклін по 0,2 г на добу (препарат першої лінії) або азитроміцин по 0,5 г на добу протягом 7—10 днів. Курс лікування доксицикліном для запобігання рецидиву захворювання має становити 2—3 тиж., хоча клінічний ефект настає протягом 24—72 год. Для лікування тяжких випадків рекомендується застосовувати моксифлоксацин по 0,4 г на добу парентерально залежно від клінічної ситуації.

## ПРОФІЛАКТИКА

Специфічну профілактику не розроблено. Протиепідемічні заходи включають боротьбу з орнітозом серед свійських птахів, регулювання чисельності голубів, обмеження контакту з ними. Важливим є дотримання ветеринарно-санітарних правил при ввезенні птахів із-за кордону, перевезенні й утриманні птахів у птахівницьких господарствах, зоопарках. Хворих птахів знищують, приміщення піддають дезінфекції. Персонал забезпечують спецодягом і дезінфекційними засобами.

За особами, які підлягали ризику зараження, встановлюють медичний нагляд терміном на 30 днів. Доцільним є проведення екстреної профілактики доксицикліном протягом 10 діб.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Атипова пневмонія — збірний термін, який використовують для позначення уражень легень, зумовлених не звичайними збудниками пневмонії, а атиповими мікроорганізмами. Від типових пневмоній вони відрізняються нетиповими факторами передачі та іншими клінічними проявами ураження дихальних шляхів (домінування неспецифічних симптомів захворювання, невідповідність клінічних даних рентгенологічній картині).
- До збудників атипової пневмонії належать мікоплазми, легіонели, хламідофілії, туляремійна паличка, коксієли, віруси грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовіруси, вірус кору, збудники ТГРС, БКРС.
- Респіраторний мікоплазмоз — гостре антропонозне захворювання, спричинюване Mycoplasma pneumoniae, яке характеризується переважним ураженням легень, можливим ушкодженням плеври, шкіри і поліморфізмом клінічних проявів. Виділяють дві клінічні форми захворювання: бронхіт і пневмонію. Для лікування застосовують азитроміцин, кларитроміцин або доксициклін. Специфічну профілактику не розроблено.
- Легіонельоз — гостре сапронозне інфекційне захворювання, спричинюване переважно Legionella pneumophila, рідше іншими легіонелами, яке характеризується поліморфізмом клінічних симптомів із переважним ураженням дихальної системи. Перебігає у двох клінічних формах — хвороба легіонерів (тяжка пневмонія з вираженою інтоксикацією) і гарячка Понтіак (пневмонія не розвивається).
- Механізм передачі легіонел — аерогенний, найчастіше зараження відбувається при вдиханні дрібного водного аерозолю. Можливий і повітряно-пиловий (ґрунтовий) шлях зараження під час будівельних і земляних робіт. Легіонели концентруються у кондиціонерах рециркуляційного типу, сучасних душових установках, водних резервуарах, охолоджувальних вежах, випарних конденсорах електростанцій. В умовах лікувально-профілактичних закладів може реалізуватися й артифіційний шлях зараження, пов'язаний із лікувальними процедурами: вихровими ваннами, терапією ультразвуковими дезінтеграторами, інтубацією та ін.
- При хворобі легіонерів спостерігають ураження дихальних шляхів, травного каналу, нирок. Гарячка Понтіак має такий само перебіг, як ГРЗ. Методи діагностики: бактеріологічний і серологічний. Для лікування гарячки Понтіак і нетяжких форм хвороби легіонерів застосовують доксициклін, азитроміцин, кларитроміцин, ципрофлоксацин. При тяжкому перебігу призначають респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин). Специфічну профілактику не розроблено.
- Орнітоз — зоонозне інфекційне захворювання, спричинюване внутрішньоклітинним збудником Chlamydophila psittaci, яке характеризується розвитком інтоксикаційного синдрому й ураженням дихальної системи; передається від птахів. Пситтакоз — це окремий варіант орнітозу, при якому людина заражається від папуг (папугова гарячка).
- Резервуаром і джерелом орнітозу є 170 видів свійських і диких птахів. Найбільше епідеміологічне значення мають свійські птахи (особливо качки й індички), кімнатні птахи (папуги, канарки та інші дрібні співочі птахи) й, особливо, міські голуби. Для лікування застосовують азитроміцин, доксициклін, моксифлоксацин. Специфічну профілактику не розроблено.
- Для профілактики атипових пневмоній застосовують неспецифічні заходи.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Що таке атипова пневмонія?
2. Перерахуйте основних збудників атипових пневмоній.
3. Які особливості етіології та епідеміології респіраторного мікоплазмозу?
4. Назвіть основні клінічні прояви респіраторного мікоплазмозу.
5. Укажіть принципи діагностики і лікування респіраторного мікоплазмозу.
6. Які епідеміологічні особливості легіонельозу?
7. Перерахуйте клінічні прояви легіонельозу.
8. Назвіть методи діагностики і лікування легіонельозу.
9. Які особливості етіології та епідеміології орнітозу?
10. Укажіть основні клінічні прояви орнітозу.
11. Назвіть методи діагностики і лікування орнітозу.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. До особливостей мікроорганізмів, що спричиняють атипові пневмонії, належать:**

A. Продукування екзотоксину

B. Здатність до персистенції в організмі людини

C. Здатність зумовлювати патологічні зміни переважно в інтерстиційній тканині легень

D. Здатність до реплікації у нейроглії макроорганізму

E. Блокування фагоцитозу

**2. Збудником атипових пневмоній є:**

A. Вірус поліомієліту

B. Збудник чуми

C. Ротавірус

D. Легіонела

E. Пневмокок

3. **Для лікування респіраторного мікоплазмозу застосовують:**

A. Пеніцилін

B. Ампіцилін

C. Азитроміцин

D. Кліндаміцин

E. Ністатин

4. **Які зміни у клінічному аналізі крові є найхарактернішими для пневмонії, спричиненої Legionella pneumophila?**

A. Лімфоцитоз

B. Анемія

C. Лейкоцитоз, лімфопенія

D. Поява атипових мононуклеарів (15–20 %)

E. Поява юних форм

5. **До групи ризику виникнення атипової пневмонії, спричинюваної Legionella pneumophila, належать:**

A. Особи, які працюють у приміщеннях із кондиціонерами

B. Особи, пов'язані за родом діяльності з водним середовищем, каналізацією

C. Пацієнти із супутньою хронічною бронхолегеневою патологією, курці, хворі на цукровий діабет

D. Пацієнти з імунодефіцитними станами

E. Усі відповіді правильні

6. **Які епідеміологічні особливості респіраторного мікоплазмозу?**

A. Спалахи в організованих колективах закритого типу

B. Передача інфекції відбувається при реалізації водного шляху

C. Найпоширенішим є трансмісивний шлях передачі

D. Характерна весняно-літня сезонність

E. Інфікування виникає при контакті з птахами

7. **Для лікування легіонельозу застосовують:**

A. Доксициклін

B. Гентаміцин

C. Пеніцилін

D. Цефтріаксон

E. Ампіцилін

8. **Для лікування орнітозу використовують:**

A. Пеніцилін

B. Рибавірин

C. Ампіцилін

D. Доксициклін

E. Інтерферон

9. **Фактором передачі легіонельозу є:**

A. Пил, що виникає при обмолоті зерна

B. Аерозоль, що містить збудника, який утворюється у ванних, душових установках, системах кондиціювання повітря

C. Питна вода

D. Продукти харчування, які не підлягають термічній обробці

E. Кровосисні комахи

10. **Джерело інфекції при орнітозі:**

A. Птахи

B. Людина

C. Велика рогата худоба

D. Собаки

E. Риби

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – C; **2** – D; **3** – C; **4** – C; **5** – E; **6** – A; **7** – A; **8** – D; **9** – B; **10** – A.

# "ДИТЯЧІ" ПОВІТРЯНО-КРАПЛИННІ ІНФЕКЦІЇ У ДОРОСЛИХ

Останнім часом поширеність кору, епідемічного паротиту, краснухи та інших так званих дитячих інфекцій у дорослих зростає. Такі тенденції певною мірою пов'язані з тим, що масова вакцинація сприяла різкому зниженню захворюваності серед дітей, але існує великий прошарок підлітків і дорослих, які не отримали вакцинацію у повному обсязі й не перехворіли в дитинстві або з інших причин виявляються беззахисними перед інфекцією. Це підтверджується спостереженнями, згідно з якими майже половина підлітків і дорослих не мають у крові захисного рівня антитіл проти епідемічного паротиту, майже половина жінок дітородного віку не має антитіл проти вірусу краснухи.

## Кір

Кір (*лат.* – morbilli, *англ.* – *measles/rubeola*) – вірусне захворювання, що характеризується гострим початком із продромальною гарячкою, катаральним й інтоксикаційним синдромами, етапною макулопапульозною екзантемою і патогномонічною енантемою (плями Копліка).

Кір є однією з провідних причин смерті серед дітей раннього віку в світі, незважаючи на наявність досить безпечної та ефективної вакцини.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник захворювання — вірус кору, що належить до роду Morbillivirus, родини Paramyxoviridae. Вірус кору окрім типової гострої форми спричинює таке тяжке захворювання, як підгострий склерозуючий паненцефаліт. Його збудником вважається персистентний, резистентний до імунного захисту вірус, який зазнає подальшої мутації. Підгострий склерозуючий паненцефаліт розвивається в одного із 100 тис. хворих на корову інфекцію.

На відміну від вірусу грипу вірус кору не має тваринного резервуару і представлений лише одним серотипом РНК-вмісного вірусу. ВООЗ нині визнає 23 генотипи вірусу кору, які поширені в різних географічних регіонах. Вірус виявляє гемаглютинувальну і гемолізивну активність; нейрамінідазна активність відсутня, на відміну від інших параміксовірусів. Культивується на клітинах нирок людини і мавп. Отримано атенуйовані штами цього вірусу, які використовують у живій коровій вакцині.

Вірус малостійкий у навколишньому середовищі — швидко інактивується під впливом сонячного світла, у разі нагрівання до 50 °С, під дією дезінфекційних засобів. Однак він залишається вірулентним в аерозолі впродовж 1 год після виділення в навколишнє середовище від хворого. За кімнатної температури зберігає активність близько 1—2 діб, за низької температури — протягом кількох тижнів.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Єдине джерело інфекції — хвора людина. Механізм передачі — повітряно-краплинний. Збудник потрапляє в організм через верхні дихальні шляхи або кон'юнктиву. У Північній півкулі захворюваність має тенденцію до зростання в зимовий період. У тропічних регіонах вона є більш сталою. У довакцинальну епоху максимальну кількість випадків захворювання відзначали у дітей віком 5—9 років, до 20-річного віку понад 90 % мали антитіла до вірусу. Із впровадженням щеплень захворювання стало поширюватися серед підлітків і дорослих у країнах з ефективною вакцинальною програмою. У більшості економічно нерозвинених країн епідемічна ситуація щодо захворюваності на кір залишається нестабільною і дотепер. Природна сприйнятливість людей дуже висока, постінфекційний імунітет зазвичай зберігається протягом життя. Повторні захворювання на кір казуїстичні.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вхідними воротами для вірусу кору є епітелій носової частини горла або кон'юнктиви. Через 2—3 дні після інвазії і реплікації вірусу в епітелії та регіонарних лімфатичних вузлах відбувається первинна віремія з подальшим поширенням інфекції у СМФ. Існує і друга хвиля віремії, що відбувається через 5—7 днів після первинного інфікування. Вірус кору розмножується також у шкірі, нирках і сечовому міхурі.

Навіть при неускладнених формах кору в гіперплазованій лімфоїдній тканині, зокрема в лімфатичних вузлах, мигдаликах, селезінці, загруднинній залозі й апендикулярній тканині у продромальний період спостерігають досить характерні зміни — круглоклітинну інфільтрацію і наявність багатоядерних гігантських ретикулоендотеліоцитів (клітини Уортіна—Фінкельдея). Плями Копліка (у нашій країні також відомі як плями Бєльського—Філатова—Копліка) і корова екзантема, як вважають, є результатом реакції гіперчутливості сповільненого типу.

Корова пневмонія здебільшого має інтерстиційний характер. Епітелій дихальних шляхів некротизується, що зумовлює приєднання вторинної бактерійної інфекції. Патологічні зміни у фатальних випадках кору зазвичай зумовлені комбінованим впливом вірусної і вторинної бактерійної інфекції.

Із 3-го дня висипу вірусемія різко знижується, а з 4-го дня вірус у крові, як правило, відсутній; із цього часу починають виявляти віруснейтралізувальні антитіла.

Під час корової інфекції спостерігається значне порушення клітинного імунітету. Можливість формування стерильного довічного імунітету, незважаючи на тимчасову імуносупресію, має назву "імунологічний парадокс кору". Сучасні теорії свідчать на користь автоімунних реакцій як можливої причини виникнення у різні терміни уражень ЦНС (гострий і підгострий коровий паненцефаліт, підгострий склерозуючий паненцефаліт).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

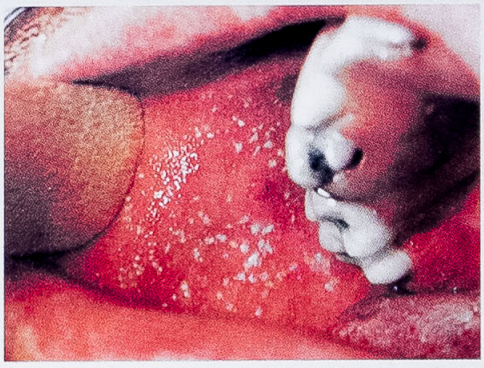
Згідно з МКХ-10 виділяють такі клінічні форми:

| | |
|---|---|
| G05.1 | Кір, ускладнений енцефалітом |
| G02.0 | Кір, ускладнений менінгітом |
| J17.1 | Кір, ускладнений пневмонією |
| H67.1 | Кір, ускладнений середнім отитом |
| B05.4 | Кір із кишковими ускладненнями |
| B05.8 | Кір з іншими ускладненнями |
| B05.9 | Кір без ускладнень |

У клінічній класифікації розрізняють типовий та атиповий (мітигований, абортивний, стертий, безсимптомний) варіанти перебігу кору. Типовий варіант має звичайні ступені тяжкості: легкий, середньої тяжкості і тяжкий.

Перебіг ***типового варіанту*** кору можна розділити на такі клінічні періоди: інкубаційний, продромальний (катаральний), період висипу і реконвалесценції. Інкубаційний період триває від 8 до 17 днів, однак у разі постконтактної профілактики імуноглобуліном або плазмою крові він зазвичай подовжується до 21 доби.

*Продромальний період* характеризується появою гарячки, ознак загальної інтоксикації, кон'юнктивіту, нежитю, кашлю. Кон'юнктивіт може супроводжуватися сльозотечею або світлобоязню. Одночасна наявність у хворого кашлю, нежитю й кон'юнктивіту становить корову тріаду Стімсона. Гарячка іноді може бути дуже високою, до 40 °С і більше. Продромальний період зазвичай триває 2—3 дні, іноді -- до 8 днів. Патогномонічним симптомом у продромальний період вважається поява енантеми, відомої як плями Копліка. Ці плями утворюються за 48 год до появи типової екзантеми; у дорослих їх можна спостерігати



**Мал. 25.** Плями Копліка при кору



**Мал. 26.** Кір, період висипу

аж до 2-го дня періоду висипу. Плями Копліка становлять собою білувато-сіруваті елементи розміром від 1 до 3 мм, що оточені зоною гіперемії і розташовані на слизовій оболонці ротової порожнини навпроти кутніх зубів (мал. 25), хоча можуть поширюватися на інші ділянки слизової оболонки і на піднебіння. Їх описують як "дрібки солі на червоному тлі". Плями згодом можуть зливатися і зазвичай зберігаються від 12 до 72 год. Окрім того, на м'якому і твердому піднебінні може з'являтися й неспецифічна енантема у вигляді безболісних рожево-червоних плям. Плями Копліка і неспецифічна енантема становлять собою фокуси дегенерації, некрозу і зроговіння епітелію. Інколи в продромальний період на шкірі може виникнути нетривалий блідо-рожевий точковий скарлатиноподібний або макулярний висип (так званий раш-висип). У пацієнтів із тяжкою формою кору розвиваються генералізована лімфаденопатія і спленомегалія.

У *період висипу* спостерігають нове підвищення температури тіла до 39—40 °С, стан хворих значно погіршується. Цей період характеризується посиленням нежитю, кашлю, трахеобронхіту; хворих турбують світлобоязнь, сльозотеча. Тахікардія та артеріальна гіпотензія виражені помірно. З боку ЦНС відзначають млявість, сонливість, відмову від їжі, у тяжких випадках — марення і галюцинації. Може з'являтися помірна діарея.

Корова екзантема характеризується етапністю висипу: у 1-й день елементи висипу з'являються за вухами, на волосистій частині голови, у той же день виникають на обличчі та шиї, верхній частині грудної клітки. На 2-й день висип з'являється на тулубі, руках і стегнах, на 3-й день поширюється на гомілки і стопи, а на обличчі починає бліднути. Найгустіше елементи висипу розташовані на обличчі, шиї і верхній частині тулуба; складаються із плям і папул неправильної форми (макулопапульозний висип), діаметр папул, як правило, становить понад 10 мм. Елементи висипу схильні до злиття, утворюючи складні фігури із фестончастими краями. Однак навіть при дуже рясній екзантемі можна виявити ділянки здорової шкіри (мал. 26). У тяжких випадках на тлі корової екзантеми помітні крововиливи (петехії). Загалом поширеність і ступінь злиття висипу корелюють із тяжкістю захворювання. Зазвичай висип не поширюється на долоні й підошви.

Низхідна послідовність появи висипу характерна для кору і слугує дуже важливою диференціально-діагностичною ознакою. У дорослих висип буває рясніший, ніж у дітей. Клінічне поліпшення, як правило, настає протягом 48 год після появи висипу на шкірі. До 5-го дня від моменту появи висипу всі його елементи або зникають, або заміщуються пігментацією, а потім з'являється висівкоподібне лущення. Пігментація зберігається 1—1,5 тиж.

У *період реконвалесценції* характерними симптомами є виражена астенія, підвищена стомлюваність, дратівливість, сонливість, зниження опірності до впливу бактерійної мікрофлори внаслідок стану анергії. Кашель може зберігатися протягом 1—2 тиж. після зникнення висипу. Оскільки корова інфекція може спричинювати короткочасну імуносупресію у зв'язку з пригніченням Т-клітинної відповіді, у хворих можуть активізуватися латентні інфекції, зокрема туберкульоз.

Слід зазначити, що навіть в імунокомпетентних осіб, віком понад 20 років, перебіг кору здебільшого тяжчий, ніж у дітей. Він характеризується пізньою появою шкірного висипу, меншою вираженістю катаральних симптомів, геморагічних ознак; нерідко виникають біль у животі і пронос, розвиваються пневмонія, інші бактерійні суперінфекції. Прогноз може бути несприятливим при незбалансованому харчуванні і наявності імунодефіциту.

Легкий перебіг типового кору характеризує задовільний стан хворого, температура тіла підвищена максимум до 38,5 °С. Висип невиражений, нерясний, плямисто-папульозного характеру, зі слабко вираженою тенденцією до злиття і блідою пігментацією. У разі середньотяжкого перебігу захворювання інтоксикаційний синдром виражений, самопочуття хворого значно порушене; відзначають нечасте блювання, зниження апетиту, температура тіла підвищується до 39,5 °С. Висип рясний, яскравий, із великою кількістю папул, схильний до злиття. Тяжкий перебіг проявляється вираженим інтоксикаційним синдромом, частими судомами, розладами свідомості, рясним блюванням, підвищенням температури тіла понад 39,5 °С; спостерігають значні геморагічні прояви.

***Атипові варіанти.*** *Мітигований кір* розвивається після пасивної імунізації імуноглобуліном або в разі введення в інкубаційний період препаратів крові,

плазми, кріопреципітату з іншою метою, а також (дуже рідко) після активної імунізації проти кору. Цей варіант відрізняється від класичного варіанта тривалішим інкубаційним періодом, слабковираженим інтоксикаційним синдромом або його відсутністю, скороченим катаральним періодом. Плям Копліка зазвичай немає. Висип часто зберігає типовий вигляд, але при цьому етапність відсутня: він може виникнути одночасно на всій поверхні тулуба і кінцівок або мати висхідну послідовність. Відмінністю екзантеми при атиповому кору також є наявність компонентів кропив'янки, які зазвичай виникають спочатку на кісточках і зап'ястках. Слід наголосити, що незважаючи на легкість перебігу захворювання, пацієнти з мітигованим варіантом залишаються небезпечним джерелом корової інфекції.

*Абортивний кір* починається начебто типово, але припиняється через 1—2 дні після появи висипу, який локалізується лише на обличчі й тулубі. Підвищення температури тіла спостерігають зазвичай тільки в 1-й день висипу. Також трапляються субклінічні варіанти кору, які можна верифікувати лише при серологічному дослідженні парних сироваток крові.

У разі розвитку кору у вагітних приблизно в третині випадків, особливо у період висипу, настають передчасні пологи, що зумовлено крововиливами у плаценту й матку. Часто розвиваються ускладнення у вигляді бронхіту, пневмонії і післяпологових септичних захворювань. У 15 % випадків виникнення кору в перші тижні вагітності може надалі призвести до вад розвитку плода; можливе його внутрішньоутробне зараження.

## УСКЛАДНЕННЯ

У 20 % хворих на кір розвиваються такі ускладнення:

- середній отит;
- бронхіт, ларингіт або несправжній круп;
- пневмонії;
- тяжка форма енцефаліту (розвивається приблизно в одного із 1000 хворих на кір). Летальність сягає майже 40 % або у хворого залишаються тяжкі неврологічні наслідки;
- ускладнення вагітності.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії:*

- гарячка, інтоксикація, тріада Стімсона, поява патогномонічного симптому — плям Копліка на 3—5-й день хвороби;
- виражена плямисто-папульозна екзантема, що має тенденцію до злиття на незміненому тлі шкіри, її низхідна послідовність;
- контакт із хворим на кір.

*Специфічна діагностика.* Для підтвердження гострої корової інфекції використовують серологічні методи. Оскільки антитіла класу IgM неможливо виявити протягом перших днів хвороби, дослідження потрібно проводити, починаючи із 3-го дня після появи висипу і впродовж 1 міс., щоб уникнути хибнонегативних результатів.

Для більш пізнього підтвердження діагнозу застосовують дослідження парних сироваток, яке у випадку кору демонструє більше ніж 4-разове наростання титру антитіл класу IgG. Ці антитіла можна виявити через 4 дні від початку періоду висипу, хоча у більшості випадків їх визначають приблизно через тиждень після появи висипу.

Пацієнти з підгострим склерозуючим паненцефалітом мають незвичайно високі титри антитіл до вірусу кору в сироватці крові і спинномозковій рідині.

Вірус кору можна виділити зі слизу носоглотки. Вірусне генотипування в референс-лабораторії дає змогу визначити, чи є ізоляти вірусу ендемічними або імпортованими. У пацієнтів зі зниженим імунітетом і незначним рівнем антитіл серологічне підтвердження кору може бути неможливим, і єдиним методом стає виділення вірусу з інфікованих тканин або визначення антигену в РІФ. У розвинених країнах РНК вірусу також ідентифікують за допомогою ПЛР.

## ЛІКУВАННЯ

Тривалість ліжкового режиму залежить від ступеня інтоксикації та її тривалості. При розвитку діареї можливе застосування дієти (як при ураженні кишок), в інших випадках спеціальна дієта недоцільна. Проводять догляд за ротовою порожниною, кон'юнктивою. Призначають повний спокій. Етіотропну терапію не розроблено. У разі вираженої інтоксикації призначають велику кількість рідини. У перші дні періоду висипу доцільна парентеральна детоксикація сольовими і глюкозними розчинами. Також призначають антигістамінні, відхаркувальні препарати. У разі тяжкої гарячки застосовують парацетамол. Існують дані про позитивний ефект інтерферону в разі призначення його в ранні терміни дорослим хворим. Антибіотики при типовому перебігу не призначають. Вони показані за появи бактерійних ускладнень. Ізоляція хворих необхідна від початку продромального періоду аж до 4-ї доби після появи висипу.

## ПРОФІЛАКТИКА

Контактним особам установлюють карантин із 9-го по 21-й день від початку контакту. Для активної імунопрофілактики кору застосовують живу корову вакцину. Щеплення проводять дітям, які не хворіли на кір, із 12—15-місячного віку. Ревакцинацію проводять так само, як і вакцинацію, одноразово в 6 років, перед школою. Її мета — захист дітей, у яких з тієї чи іншої причини імунітет не сформувався. Дорослі, народжені до 1957 р., вважаються імунізованими проти кору. Особам, народженим пізніше, необхідно вводити не менше однієї дози вакцини за відсутності медичних протипоказань, перенесеної інфекції в анамнезі або лабораторно підтвердженого імунітету. Для контролю за станом імунітету населення проводять вибіркові серологічні дослідження.

**ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ**

- Кір — антропонозна гостра вірусна інфекційна хвороба з повітряно-краплинним механізмом передачі збудника, що характеризується гарячкою, інтоксикацією, катаральними симптомами з боку кон'юнктиви, верхніх дихальних шляхів, етапною появою макулопапульозного висипу.
- Природна сприйнятливість людей дуже висока; материнський імунітет захищає дитину до 6 міс., постінфекційний імунітет зазвичай зберігається впродовж життя. Повторні захворювання на кір виникають дуже рідко.
- У продромальний період одночасно із підвищенням температури тіла виявляють корову тріаду Стімсона (нежить, кашель, кон'юнктивіт).
- Також у продромальний період спостерігають патогномонічний симптом кору — плями Копліка — дрібні білувато-сіруваті плями з вузькою гіперемованою облямівкою на слизовій оболонці рота навпроти кутніх зубів.
- На 3—4-й день з'являється корова макулопапульозна екзантема, яка характеризується низхідною послідовністю висипу: спочатку на обличчі й шиї, потім на тулубі, руках і стегнах і нарешті — на нижніх кінцівках, після чого висип блідне і зникає в тій самій послідовності.
- На місці висипу залишається пігментація, що змінюється висівкоподібним лущенням шкіри.
- Ускладненнями кору є ураження ЦНС (енцефаліт, підгострий склерозуючий паненцефаліт), пневмонія, середній отит та інші бактерійні захворювання.
- Особливостями перебігу кору в дорослих є різко виражені гарячка й інтоксикація при відносно слабкому катаральному синдромі, досить часті діарея і біль у животі, пізня поява рясного висипу з тенденцією до злиття і розвитку геморагій, зберігання плям Копліка аж до 2-го дня періоду висипу, переважання середньотяжких і тяжких форм, часте виникнення бактерійних ускладнень.

# Краснуха

Краснуха (лат. *rubella*, англ. — *Rubella Disease In-Short/German Measles/Three-day measles*) є гострою вірусною повітряно-краплинною інфекцією, що супроводжується помірним катаральним синдромом, екзантемою і лімфаденопатією, нерідким ураженням плода. Назва "краснуха" походить від лат. *rubella*, що означає "маленький червоний".

Це одна з найпоширеніших дитячих інфекцій у світі. Захворюваність переважно має вигляд спалахів в окремих колективах, однак у середині 60-х років XX ст. у США виникла епідемія краснухи, яка набула катастрофічних масштабів. Із 1963 по 1965 р. на краснуху перехворіло майже 2 млн осіб, у тому числі 50 тис. вагітних, що призвело до народження близько 20 тис. дітей із вродженими вадами. За оцінками фахівців, у країнах, що розвиваються, щороку виникає понад 100 тис. випадків синдрому вродженої краснухи. Європейський та Американський регіони ВООЗ поставили перед собою мету елімінації краснухи.

## ЕТІОЛОГІЯ

Вірус краснухи РНК-вмісний, належить до роду Rubivirus, родини Togaviridae. Він не має антигенних варіантів, характеризується помірною гемаглютинувальною активністю, містить 3 структурні протеїни: оболонкові Е1 та Е2, серцеподібний С. Вірус краснухи — єдиний тогавірус, що не передається трансмісивно членистоногими, а має аерогенний механізм передачі. Він швидко інактивується звичайними дезінфекційними засобами, високою (вище 56 °С) або низькою (від -10 до -20 °С) температурою, розмножується у культурах клітин. Експериментально інфекцію вдається відтворити на мавпах.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Пацієнти можуть передавати вірус під час безсимптомної інфекції або в типовому випадку за 10 днів до появи висипу аж до 15-го дня періоду висипу. Приблизно у 50 % серологічно позитивних дітей інфекційний процес перебігав в інапарантній формі. Діти, інфіковані внутрішньоутробно, можуть виділяти вірус протягом 19 міс. після народження і є потенційним стійким резервуаром інфекції.

Механізм передачі — повітряно-краплинний. Краснуха менш заразна, ніж кір. Відсутність продуктивних катаральних проявів зумовлює необхідність тривалого контакту для передачі інфекції від хворої людини до здорової — під час спілкування, через посуд тощо. Якщо вагітна не була щеплена у дитинстві, вона не має імунітету проти цієї хвороби й у випадку розвитку захворювання ступінь ризику трансплацентарної передачі вірусу краснухи дитині дуже високий.

Випадки краснухи реєструють у всіх країнах світу. У помірних широтах захворюваність має сезонні коливання, з піком у травні-червні. Епідемічні спалахи захворювання виникають з інтервалом від 10 до 20 років. У дітей грудного віку краснуха майже не трапляється; здебільшого на неї хворіють у віці 5—15 років. Вона нерідко виникає й у дорослих, проте випадки захворювання в осіб віком понад 40 років майже невідомі. Особи чоловічої і жіночої статі рівною мірою схильні до хвороби. Після захворювання розвивається стійкий довічний імунітет; підтверджені клінічними аналізами випадки повторного захворювання казуїстичні. Однак невакциноване населення (від 10 до 15 % молодих осіб, які не перехворіли у дитинстві) є сприйнятливим до інфекції.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вірус передається разом з аерозольними частинками слизу із носової частини горла інфікованих осіб. Звичайними вхідними воротами для вірусу краснухи є респіраторний епітелій носоглотки. Потім інфекція поширюється гематогенно (первинна вірусемія) до

регіонарних і віддалених лімфатичних вузлів і реплікується в клітинах СМФ. Це супроводжується розвитком вторинної вірусемії, що відбувається на 7—9-й день після зараження, із дисемінацією вірусу в різних тканинах, включаючи плаценту. Протягом фази вірусемії збудника можна виділити з різних органів, тканин і секретів — із лімфатичних вузлів, сечі, спинномозкової рідини, кон'юнктиви, грудного молока, синовіальної рідини і легень.

Вірусемія досягає піку перед появою висипу і знижується незабаром після цього. Реплікація вірусу в лімфоїдній тканині призводить до появи в крові особливих лімфоцитів — плазмоцитів (клітин Тюрка), що є незрілими мононуклеарами, які мають морфологічні ознаки як атипових лімфоцитів, так і плазматичних клітин. У крові хворих у цей час уже виявляють віруснейтралізувальні антитіла. Надалі їх концентрація зростає, формується імунітет. Імунні реакції приводять до елімінації збудника з організму й одужання. Після перенесеного захворювання антитіла зберігаються довічно, що забезпечує стійкість постінфекційного імунітету. Вважають, що поява висипу зумовлена утворенням ЦІК. Ураження суглобів може розвиватись унаслідок імунних механізмів, хоча й сам вірус наявний у синовіальних оболонках. Гострий енцефаліт, вірогідно, також є результатом імуноопосередкованих механізмів, тоді як спрямована дія вірусу може бути важливим чинником прогресивного краснухового паненцефаліту. Існують дані про взаємозв'язок розвитку артритів й енцефалітів і генетичними факторами, особливо антигенами системи HLA.

Зараження плода відбувається під час трансплацентарної вірусемічної фази, але механізми, за допомогою яких вірус краснухи уражує плід, вивчені недостатньо. Крім того, інфекція у вагітних часто перебігає без клінічних проявів. Доведено, що тяжкість вроджених вад плода є більш значною, якщо інфікування відбувається у перші 8 тиж. вагітності. Вважають, що ураження плода виникає внаслідок розвитку системного васкуліту і некрозу тканин, з одного боку, і прямої цитопатичної дії вірусу краснухи — з іншого. Клітини, інфіковані вірусом краснухи в ранній період гестації, мають хромосомні аберації. Це призводить до сповільнення росту й порушення нормального формування органів плода з подальшим розвитком вроджених вад; також можливі внутрішньоутробна затримка розвитку, зменшення кількості мегакаріоцитів у кістковому мозку, утворення вогнищ екстрамедулярного кровотворення й інтерстиційна пневмонія.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Краснуху підрозділяють на дві форми залежно від механізму (шляху) зараження — набуту і вроджену. Клінічні форми краснухи виділяють за типом, ступенем тяжкості й перебігом захворювання (без ускладнень або з ускладненнями). Згідно з МКХ-10 виділяють такі клінічні форми:

- B06.0 Краснуха з неврологічними ускладненнями
- B06.8 Краснуха з іншими ускладненнями
- B06.9 Краснуха без ускладнень
- P35.0 Синдром вродженої краснухи

У більшості випадків *набута краснуха* перебігає як легке або середньої тяжкості захворювання. Інкубаційний період варіює від 14 до 21 дня після контакту з людиною, хворою на краснуху. У дітей першими симптомами зазвичай стають екзантема і лімфаденопатія (збільшення переважно задньошийних, особливо потиличних лімфатичних вузлів до 1—2 см у діаметрі). Двобічне збільшення потиличних лімфатичних вузлів вважається патогномонічним для краснухи. У підлітків і дорослих нерідко спостерігають продромальні симптоми тривалістю 1—5 днів, які передують появі висипу: помірна гарячка, головний біль, загальна слабість, зниження апетиту, кон'юнктивіт, фарингіт, нежить. Іноді виявляють симптом Форхгеймера — наявність енантеми, яка виникає у 20 % пацієнтів із краснухою у продромальний період, у деяких пацієнтів — на початку періоду висипу; складається із дрібних петехій, які зазвичай локалізуються на м'якому піднебінні.

Висип при краснусі має вигляд рожево-червоних плям розміром від 1 до 5 мм (мал. 27). У дорослих він інколи може супроводжуватися свербежем. Іноді спостерігається певна динаміка висипу, який спочатку з'являється на обличчі й шиї, поширюється на тулуб і кінцівки протягом 24 год. На обличчі висип починає зникати на 2-й день, на інших частинах тіла — до кінця 3-го дня (застарілий термін "триденний кір").

У підлітків і дорослих елементи висипу рясніші, ніж у дітей, здебільшого з петехіальним компонентом, можуть зливатися. Нерідко у дорослих, частіше у жінок і дівчаток-підлітків, краснуха супроводжується артралгіями або артритами, що проявляються типовим болем, припуханням, випотом. Локалізація артриту — п'ястково-фалангові й міжфалангові суглоби, рідше — колінні й ліктьові. Здебільшого зміни суглобів нестійкі, вони з'являються наприкінці екзантемного періоду і зникають протягом 1—2 тиж. без залишкових ознак, але іноді зворотний розвиток затягується на місяці.

Досить часто спостерігають нетипову краснуху без висипу, при якій можливі субфебрилітет і характерна лімфаденопатія (мал. 28).

*Вроджена краснуха* у разі класичного перебігу характеризується нижченаведеними ознаками.

Нейросенсорна приглухуватість є найпоширенішим проявом синдрому вродженої краснухи. У 40 % таких пацієнтів це єдина ознака хвороби. Порушення слуху може бути дво- або однобічним.



**Мал. 27.** Краснуха, період висипу



**Мал. 28.** **Потилична лімфаденопатія при краснусі** (перебіг без висипу)

Аномалії органа зору — катаракта, інфантильна глаукома, пігментна ретинопатія — трапляються приблизно у 43 % дітей із вродженою краснухою. У 80 % пацієнтів спостерігають ураження обох очей. Ретинопатія є доброякісною, вона не прогресує і не порушує зір (на відміну від катаракти).

Вроджені вади серця, у тому числі відкриту артеріальну протоку і стеноз легеневої артерії, виявляють у 50 % немовлят, інфікованих під час перших 2 міс. вагітності.

Якщо у хворого є всі три вищезазначені ураження, то йдеться про патогномонічну тріаду вродженої краснухи.

До інших ознак вродженої краснухи можуть належати:

- внутрішньоутробна затримка росту, недоношеність;
- ураження ЦНС, у тому числі розумова відсталість, розлади поведінки, енцефалопатія, артеріальна гіпотензія, менінгоенцефаліт і мікроцефалія;
- гепатоспленомегалія;
- жовтяниця, гепатит;
- шкірні прояви, включаючи схожі на ягоди чорниці плями, які становлять собою ділянки дерматогліфічних аномалій;
- ураження кісток (остеопороз);
- ендокринні розлади, у тому числі пізні прояви синдрому вродженої краснухи, які зазвичай спостерігають на другому або третьому десятилітті життя (патологія щитоподібної залози, цукровий діабет);
- гематологічні розлади, такі як анемія і тромбоцитопенічна пурпура.

## УСКЛАДНЕННЯ

До частих ускладнень належать артрити, до рідкісних — тромбоцитопенічна пурпура (1 на 3000 випадків), міокардит, синдром Гієна—Барре, енцефаліт, неврит зорового нерва й аплазія кісткового мозку. Гострий енцефаліт виникає в одному випадку на 5000—6000 хворих на краснуху і клінічно дуже схожий на коровий енцефаліт, але на відміну від нього ураження ЦНС при краснусі не призводить до демієлінізації. У вагітних можливі мертвонародження й мимовільні аборти.

## ДІАГНОСТИКА

*Клінічні критерії набутої краснухи:*

- гострий початок хвороби;
- помірне підвищення температури тіла;
- помірно виражені катаральні симптоми;
- збільшення задньошийних та, особливо, двобічне збільшення потиличних лімфатичних вузлів;
- макулярний або дрібноплямистий висип на незміненому тлі шкіри, переважно без злиття елементів;
- одночасний характер висипу (відсутність етапності);
- зникнення висипу через 3 дні без пігментації.

*Специфічна діагностика.* Для діагностики краснухи можна застосовувати серологічні тести, або виділення вірусу, або ПЛР. Серологічне підтвердження діагнозу ґрунтується на виявленні антитіл класу IgM в одному зразку сироватки крові або значного (більше ніж у 4 рази) наростання титру антитіл класу IgG у парних сироватках, отриманих з інтервалом 2—3 тиж. Слід зауважити, що в деяких випадках можуть реєструватися псевдопозитивні результати виявлення антитіл IgM проти краснухи в осіб з іншими вірусними інфекціями (наприклад, інфекційний мононуклеоз, цитомегаловірусна, парвовірусна інфекція та ін.).

## ЛІКУВАННЯ

Лікування краснухи зазвичай симптоматичне. Противірусні засоби на цей час не розроблено. Антигістамінні препарати можуть бути корисні для дорослих пацієнтів із неускладненою краснухою, якщо висип супроводжується свербежем.

Для лікування артриту використовують НПЗП. Пацієнтам із енцефалітом проводять підтримувальну терапію з адекватним забезпеченням потреб у рідині й електролітах. Випадки тяжкої тромбоцитопенії потребують внутрішньовенного введення імуноглобуліну.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Неспецифічна профілактика.* Хворих на краснуху ізолюють на 5 днів після появи висипу. Дитина із синдромом вродженої краснухи вважається заразною протягом 1 року (якщо результати повторних тестів на виявлення вірусу негативні, цей термін скорочується). Вагітна повинна уникати будь-якого контакту із хворим на екзантемну інфекцію. Констатація інфікування в ранніх термінах (до 14—16-го тижня) вагітності є абсолютним показанням до її переривання. Стійке виявлення антитіл класу IgG проти краснухи за відсутності антитіл класу IgM завжди свідчить про перенесену раніше інфекцію у матері і не є показанням до переривання вагітності.

*Специфічна профілактика.* Вакцинопрофілактика слугує єдиним ефективним засобом боротьби з краснухою. Радикальне вирішення проблеми краснухи можливе лише шляхом масової вакцинації. У багатьох країнах світу її проводять уже протягом десяти-

літь, унаслідок чого кількість ембріопатій, спричинених вірусом краснухи, майже зведено до нуля.

Для специфічної профілактики використовують живу вакцину проти краснухи. Першу дозу вводять у віці 12 міс. Ревакцинацію проводять у 6 і 15 років (у дівчат).

ВООЗ рекомендує всім країнам, що виконують програму елімінації кору, використовувати цю можливість для одночасної елімінації краснухи шляхом застосування комбінованих вакцин та вакцини КПК як для імунізації дітей, так і для масових щеплень.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Краснуха — гостра вірусна повітряно-краплинна інфекція, яка супроводжується помірним катаральним синдромом, висипом та лімфаденопатією, нерідким ураження плода.
- Механізм передачі інфекції — повітряно-краплинний, захворювання проявляється спалахами у закритих колективах.
- Клінічна картина типової форми краснухи характеризується нетривалим дрібноплямистим висипом, переважно на розгинальних поверхнях кінцівок, спині й сідницях, незначним підвищенням температури тіла, відсутністю інтоксикації.
- Патогномонічним для набутої краснухи є двобічне збільшення потиличних лімфатичних вузлів.
- До частих характерних ускладнень належить запалення дрібних суглобів кистей, рідше — колінних і ліктьових суглобів.
- Вроджена краснуха є захворюванням новонароджених, яке виникає в результаті внутрішньоутробного інфікування, особливо у перші 8 тиж. вагітності.
- Найчастіше при вродженій краснусі трапляються такі аномалії — катаракта, вади серця і глухота, які було об'єднано під назвою "класична тріада, або синдром вродженої краснухи".
- Для специфічної діагностики використовують серологічний метод, ПЛР.
- Специфічне етіотропне лікування не розроблено.
- Основним заходом профілактики є вакцинація живою вакциною.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте характеристику сучасної епідемічної ситуації щодо захворюваності на кір і краснуху.
2. Дайте визначення поняття "дитячі краплинні інфекції".
3. Яка епідеміологія кору і краснухи?
4. Назвіть особливості перебігу кору і краснухи у дорослих.
5. Дайте характеристику ускладнень кору і краснухи.
6. Які симптоми є патогномонічними для кору і краснухи?
7. Назвіть основні методи лабораторної діагностики кору і краснухи.
8. Які методи лікування кору і краснухи використовують?
9. Дайте характеристику існуючих методів профілактики кору і краснухи.
10. Дайте характеристику вакцинних препаратів, які застосовують для профілактики кору і краснухи.
11. Яка стратегія вакцинації проти кору і краснухи?
12. Якою має бути тактика спостереження вагітної в разі інфікування кором і краснухою або при контакті з хворими?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. В інфекційну лікарню звернувся хлопець віком 16 років. Скаржиться на підвищення температури тіла до 39 °С, кашель, нежить, сльозотечу і світлобоязнь. Об'єктивно: ознаки кон'юнктивіту. Підщелепні лімфатичні вузли збільшені. Мигдалики помірно гіперемовані. На м'якому піднебінні — блідо-червона енантема, на щоках у ділянці кутніх зубів — білуватого кольору плями, які не знімаються шпателем. Який попередній діагноз?**

A. Скарлатина

B. Кір

C. Ентеровірусна інфекція

D. Герпесвірусна інфекція

E. Інфекційний мононуклеоз

**2. Вірусу кору властиві всі перераховані ознаки, окрім того, що він:**

A. Містить РНК, належить до параміксовірусів

B. Виявляє гемаглютинувальну, гемолізивну і комплементзв'язувальну активність

C. Чинить цитопатичну дію

D. Зберігається вірулентним в аерозолі протягом 1 год

E. Стійкий до впливу фізичних і хімічних чинників

**3. Для епідеміологічної характеристики кору типовими є всі перераховані нижче твердження, окрім такого:**

A. Антропонозна інфекція

B. Джерело інфекції — хвора людина

C. Висока сприйнятливість людей до кору і стійкий довічний імунітет

D. Зимово-весняне підвищення захворюваності

E. Рецидивний характер інфекції

4. **Для кору характерні всі перераховані нижче клінічні симптоми, окрім:**
   A. Гострого початку
   B. Виражених катаральних симптомів
   C. Інтоксикації
   D. Гепатолієнального синдрому
   E. Екзантеми та енантеми
5. **Патогномонічною ознакою кору є:**
   A. Гарячка
   B. Риніт, кон'юнктивіт
   C. Трахеїт, бронхіт
   D. Плями Копліка
   E. Збільшення шийних лімфатичних вузлів
6. **Висип при кору характеризується всіма перерахованими нижче ознаками, окрім:**
   A. Макулопапульозного характеру висипу
   B. Точкового геморагічного висипу
   C. Зливного характеру висипу
   D. Етапності висипу
   E. Пігментації і висівкоподібного лущення
7. **Елементами висипу, характерними для краснухи, є:**
   A. Плями
   B. Папули
   C. Везикули
   D. Пустули
   E. Петехії
8. **Елементами висипу, характерними для середньотяжкого перебігу кору, є:**
   A. Точкові плями
   B. Папули
   C. Везикули
   D. Пустули
   E. Екхімози
9. **Для краснухи характерне збільшення лімфатичних вузлів, а саме:**
   A. Надключичних
   B. Підключичних
   C. Потиличних
   D. Мезентеріальних
   E. Пахвових
10. **Для тяжкого перебігу кору в дорослих не характерне:**
    A. Блювання
    B. Марення
    C. Наявність петехій на шкірі
    D. Субфебрилітет
    E. Діарея
11. **Ускладненням, не властивим перебігу краснухи у дорослих, є:**
    A. Артрит п'ястково-фалангових суглобів
    B. Енцефаліт
    C. Безпліддя
    D. Мимовільний аборт
    E. Тромбоцитопенія
12. **Третій ревакцинації проти краснухи підлягають:**
    A. Хлопчики віком 15 років
    B. Дівчатка віком 10 років
    C. Дорослі жінки
    D. Хлопчики віком 10 років
    E. Дівчатка віком 15 років

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — B; **2** — E; **3** — E; **4** — D; **5** — D; **6** — B; **7** — A; **8** — B; **9** — C; **10** — D; **11** — C; **12** — E.

## Епідемічний паротит

Епідемічний паротит (лат. *parotitis epidemica*; син.: паротитна інфекція) — вірусне інфекційне захворювання з характерною клінічною картиною у вигляді гарячки, ураження слинних залоз (насамперед привушних) і можливим ураженням підшлункової залози, статевих залоз, ЦНС (менінгіт). Епідемічний паротит належить до тої самої групи дитячих інфекційних хвороб, що й кір, краснуха і вітряна віспа (яка розглядається у розділі "Герпесвірусні інфекції").

Натепер епідемічний паротит залишається однією з найпоширеніших і дуже контагіозних інфекцій у світі. Особливу увагу приділяють цій хворобі через велику кількість випадків тяжких ускладнень: чоловіче безпліддя, євнухоїдизм, цукровий діабет, хронічний панкреатит, ураження ЦНС.

### ЕТІОЛОГІЯ

Епідемічний паротит спричинює РНК-вмісний вірус, що належить до роду Rubula viridae, родини Paramyxoviridae. Він виявляє гемаглютинувальну і гемолізивну активність щодо еритроцитів людини, барана, морських свинок, а також алергізувальні властивості. Антигенна структура вірусу стабільна й однорідна, генетичних рекомбінацій не виявлено. Вірус малостійкий до впливу чинників навколишнього середовища: нагрівання й висушування, опромінення і дії хімічних речовин (хлор, формалін, лізол тощо), досить стійкий до низьких температур.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Хвороба належить до антропонозів. Єдиним джерелом інфекції є хворі з різними формами (типовими

і стертими, субклінічними) епідемічного паротиту. Хворий може виділяти вірус у навколишнє середовище за 3 дні до початку хвороби і протягом 9 днів після неї.

Механізм передачі — повітряно-краплинний. Краплі слизу із носо- й ротоглотки, що містять вірус, можуть потрапляти до іншої людини повітряним (під час чхання, кашлю, розмови) або контактним (через руки, немитий посуд та інші заражені предмети) шляхом.

На епідемічний паротит найчастіше хворіють діти віком 3—7 років. В осіб чоловічої статі вірус спричинює розвиток клінічних проявів у 2 рази частіше, ніж у дівчаток і жінок. Інфекційний процес має сезонність, трапляється частіше навесні, особливо у квітні-травні. Завдяки проведенню планової вакцинації спалахи епідемічного паротиту нині реєструють порівняно рідко, переважно за умови скупченості в закритих приміщеннях, таких як школи, дитячі будинки, військові табори та ін. Після перенесеної хвороби формується стійкий, довічний імунітет.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез епідемічного паротиту до кінця не вивчено. Це захворювання системного характеру, при якому спостерігають ураження багатьох залозистих органів і ЦНС, розлади різних функціональних систем. Найчастіше уражуються слинні залози. Із вхідних воріт, якими є слизові оболонки ротової порожнини, носа, горла, вірус потрапляє в кров і розноситься по всьому організму: у слинні, статеві й підшлункову залози, у ЦНС та інші органи.

Патоморфологічні дослідження свідчать, що при епідемічному паротиті переважно уражується інтерстиційна тканина залоз, які мають протоки (слинні, статеві, підшлункова і молочна). Протоки слинних залоз мають ознаки запального процесу: вони розширені й заповнені клітинним детритом і білком. У випадках паротитного менінгіту наявні морфологічні зміни неспецифічного характеру (гіперемія, набряк головного мозку, периваскулярна інфільтрація мозкових оболон). Аналогічні прояви спостерігають і в інших залозистих органах (яєчки, підшлункова залоза, зрідка молочні залози, яєчники).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

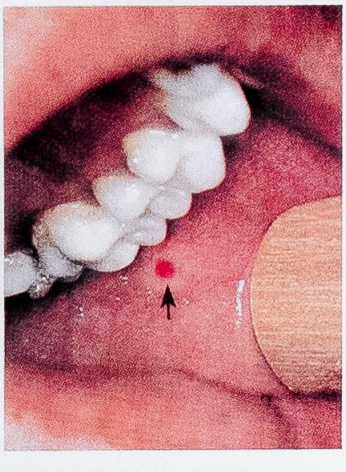
Згідно з МКХ-10 вирізняють такі клінічні форми:

B26 Епідемічний паротит
- N51.1* Епідемічно-паротитний орхіт
- G02.0* Епідемічно-паротитний менінгіт
- G05.1* Епідемічно-паротитний енцефаліт
- K87.1* Епідемічно-паротитний панкреатит
- B26.8 Епідемічний паротит з іншими ускладненнями
  - артрит (M01.5*)
  - міокардит (I41.1*)
  - нефрит (N08.0*)
  - поліневрит (G63.0*)
- B26.9 Епідемічний паротит без ускладнень

Інкубаційний період триває від 11 до 25 днів (частіше 15—18 днів). До 40 % випадків епідемічного паротиту перебігає у стертій та інапарантній (безсимптомній) формах, ці випадки майже не реєструються.

Провідними симптомами паротитної інфекції у дорослих є гарячка і збільшення слинних залоз. Спочатку виникає припухлість привушної слинної залози з тієї чи іншої сторони, а через 1—2 дні до патологічного процесу залучається й інша привушна залоза. Також запалення може поширюватися на підщелепні й під'язикову слинні залози. Часте ураження саме привушних залоз зумовлене низькою антивірусною активністю їхньої слини; вона вища у секреті підщелепних залоз і найсильніша — у слині під'язикової залози.

Привушна слинна залоза збільшена в розмірах, виступає з-під верхньої гілки нижньої щелепи у вигляді припухлості, що заповнює простір між соскоподібним відростком і гілкою нижньої щелепи. Припухлість може поширюватися на щоку, до соскоподібного відростка і на шию. Шкіра над слинною залозою не має ознак запалення, але має вигляд натягнутої; слинна залоза еластична, відносно болюча. Хворі скаржаться на біль під час жування, особливо твердої їжі. При ураженні привушних слинних залоз у ротовій порожнині можна спостерігати характерні зміни у вигляді набряку та гіперемії слизової оболонки навколо отвору протоки привушної залози (симптом Мурсона; мал. 29), виділення з неї густого слизу. Уражені підщелепні слинні залози більш болючі під час промацування, однак теж еластичні на дотик. Ураження під'язикової залози проявляється болем у корені язика.



**Мал. 29.** Симптом Мурсона при епідемічному паротиті

Основні симптоми епідемічного паротиту розвиваються впродовж перших 3—4 днів хвороби і супроводжуються фебрильною гарячкою, проявами інтоксикації, сухістю у роті. Із 5-го дня починається зворотний розвиток симптомів. Більш тривалі гарячку й інтоксикаційний синдром спостерігають у разі поширення інфекції на інші залози, що супроводжується новим підвищенням температури тіла, нерідко з помірним ознобом.

Критерії тяжкості перебігу зумовлені тим, наскільки вираженими є загальні й локальні ознаки захворювання: гарячка, інтоксикація, наявність чи відсутність ускладнень. Неускладнений епідемічний паро-

тит зазвичай має легкий перебіг, рідше — середньої тяжкості, а при тяжких формах завжди виникають ускладнення (нерідко множинні).

## УСКЛАДНЕННЯ

Прогноз при епідемічному паротиті сприятливий, летальні випадки бувають дуже рідко (1 випадок на 100 тис. хворих). Разом з тим часто розвиваються ускладнення:

- орхіт, орхіепідидиміт (трапляється в 1 із 4 хворих на епідемічний паротит); здебільшого спостерігають у підлітків і дорослих. Ознаки орхіту частіше з'являються через кілька днів від початку захворювання і характеризуються новою хвилею гарячки (до 39—40 °С), появою сильного болю в ділянці мошонки (калитки) і яєчка, який іррадіює в нижні відділи живота, збільшенням яєчка, іноді разом із над'яєчком. Ці зміни тривають до 7—8 днів, потім симптоми регресують і яєчко поступово набуває попередніх розмірів. Згодом можуть з'явитися ознаки атрофії яєчка. Двобічний орхіт у дитячому, юнацькому або молодому віці може ускладнюватися безпліддям. Вважають, що 18 % випадків чоловічого безпліддя спричинені перенесеною паротитною інфекцією;
- панкреатит. Гострий панкреатит розвивається на 4—7-й день хвороби. Як правило, геморагічний панкреатит чи панкреонекроз не виникає. Переважає набряк підшлункової залози. Турбують біль у надчеревній ділянці, нудота, багаторазове блювання, гарячка. Під час огляду в деяких хворих виявляють напруження м'язів живота і симптоми подразнення очеревини. Разом з тим часто трапляються випадки панкреатиту й без виражених суб'єктивних проявів. В обох випадках характерною ознакою є дуже значне підвищення активності амілази сечі, яке зберігається до 1 міс., тоді як інші симптоми панкреатиту регресують протягом 7—10 днів. Згодом може виникнути хронічне неспецифічне ураження підшлункової залози, що спричинює фіброз і розвиток цукрового діабету 2-го типу;
- менінгіт, менінгоенцефаліт. Менінгіт — ускладнення, яке частіше спостерігають у дітей, ніж у дорослих; його частота становить 10 %. В осіб чоловічої статі менінгіт розвивається в 3 рази частіше, ніж у жінок. Як правило, симптоми ураження нервової системи з'являються після ознак запалення слинних залоз, але можливе одночасне їх ураження або навіть ураження нервової системи до появи збільшених слинних залоз. В окремих випадках ознаки менінгіту можуть не супроводжуватися значними змінами слинних залоз. Менінгіт починається гостро, часто супроводжується ознобом, підвищенням температури тіла, сильним головним болем, блюванням, менінгеальними симптомами. Спинномозкова рідина прозора, витікає під тиском, характеризується значним лімфоцитарним плеоцитозом (часто тисячі клітин в 1 мкл), помірним підвищенням рівня білка. Зазвичай зворотний розвиток симптомів менінгіту відбувається за 10—12 днів, тоді як спинномозкова рідина санується набагато пізніше.

У деяких хворих окрім симптомів менінгіту розвиваються ознаки ураження речовини мозку — менінгоенцефаліт або, зрідка, навіть менінгоенцефаломієліт. Під час огляду виявляють порушення свідомості, млявість, сонливість, нерівномірність сухожилкових рефлексів, парези лицевого нерва, зниження зіничних рефлексів, пірамідні ознаки, геміпарез. Поєднання ураження слинних залоз і серозного менінгіту характерне лише для епідемічного паротиту;

- запалення яєчників і/або молочної залози (оофорит і мастит відповідно) виникають рідко, частіше у жінок з ендокринно-гінекологічною патологією. Як правило, це ускладнення не супроводжується вираженими суб'єктивними скаргами, перебігає доброякісніше, ніж орхіт;
- викидень. У разі захворювання на епідемічний паротит у I триместрі вагітності відзначено збільшення кількості мимовільних абортів у 2 рази;
- ураження органа слуху; іноді призводить до повної глухоти. Першою ознакою є скарги на шум і дзвеніння у вухах. Про ураження лабіринту свідчить поява блювання, запаморочення і симптомів порушення координації. Зазвичай глухота буває однобічною (на боці ураження слинної залози). У період реконвалесценції слух не відновлюється;
- артрити. Ускладнення з боку суглобів трапляються нечасто і переважно у дорослих, причому в чоловіків частіше, ніж у жінок. Виникають вони зазвичай після ураження слинних залоз, хоча можлива поява їх і до виникнення змін у цих залозах. Характерним є ураження великих суглобів (променево-зап'ясткових, ліктьових, плечових, колінних і надп'ятково-гомілкових), що супроводжується скаргами на біль, припухлість; іноді виявляють серозний випіт. Симптоми артриту можуть зберігатися протягом кількох місяців.

## ДІАГНОСТИКА

*Клінічні критерії:*

- гостре двобічне ураження привушних слинних залоз у молодому віці, яке супроводжується гарячкою;
- розвиток патологічного процесу в інших слинних і залозистих органах, що мають вивідні протоки, є клінічним підтвердженням діагнозу епідемічного паротиту, тому що таке поєднання при інших хворобах майже не трапляється.

*Специфічна діагностика.* Використовують ізоляцію вірусу або (частіше) серологічні тести: ІФА з виявленням IgM, а також пізню діагностику за допомогою РЗК, РГГА у парних сироватках. Діагностичним критерієм вважається наростання титру антитіл у 4 рази і більше.

## ЛІКУВАННЯ

Специфічного етіотропного лікування епідемічного паротиту не існує, тому використовують симптоматичну, підтримувальну терапію. Важливим завданням лікування є запобігання розвитку усклад-

нень. Необхідно дотримувати ліжковий режим не менше ніж 10 днів; його порушення протягом 1-го тижня підвищує ризик розвитку орхіту майже у 3 рази. Призначають таку саму дієту, як при ураженні щелеп. Парацетамол, метамізол натрій або ібупрофен застосовують лише для зменшення больового синдрому і гарячки. Корекцію водно-електролітного балансу потрібно проводити з урахуванням втрат рідини внаслідок гарячки, блювання.

При орхіті призначають преднізолон протягом 3—5 днів, починаючи з 40 мг і зменшуючи дозу кожен день на 5 мг, або інші ГКС в еквівалентних дозах. Така пульс-терапія не призводить до значної депресії надниркових залоз хворого і не спричинює синдром відміни. Застосування суспензорія вкрай необхідне в разі розвитку орхіту.

При менінгіті та менінгоенцефаліті застосовують курс ГКС, призначають детоксикаційну і протинабрякову терапію. Антибіотики при цьому необхідні для профілактики можливого вторинного бактерійного ураження мозкових оболон.

У разі запалення підшлункової залози призначають холод на живіт, голодування протягом 2 днів, надалі — дієту, спазмолітики, знеболювальні препарати, інгібітори протеаз, зокрема контрикал, глюкозо-сольові розчини. В окремих тяжких випадках проводять антисекреторну терапію.

## ПРОФІЛАКТИКА

Найефективнішим методом профілактики епідемічного паротиту є вакцинація, яка в Україні входить до Національного календаря щеплень. Для профілактики кору, епідемічного паротиту і краснухи застосовують комбіновану вакцину КПК. Перше щеплення проводять дітям віком 12 міс., друге — у 6 років. Хлопців додатково щеплюють паротитною вакциною у віці 15 років.

До неспецифічних методів профілактики можна віднести поради щодо дотримання гігієнічних навичок: частіше мити руки, уникати контакту зі слиною інших осіб при чханні або кашлі.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Епідемічний паротит — вірусне інфекційне захворювання з повітряно-краплинним механізмом передачі, характерною клінічною картиною у вигляді гарячки і збільшення слинних залоз.
- Уражені слинні залози еластичні, шкіра над ними не змінена.
- Особливістю паротитної інфекції є ураження перш за все залоз, що мають протоки.
- Хлопчики хворіють на клінічно-маніфестний епідемічний паротит у 2 рази частіше, ніж дівчатка.
- Основні прояви епідемічного паротиту розвиваються впродовж перших 3—4 днів хвороби. Нові хвилі гарячки і наростання інтоксикації спостерігають у тих випадках, коли інфекція поширюється на інші залози — підщелепні, під'язикову, підшлункову, статеві тощо.
- Основними ускладненнями епідемічного паротиту є орхіт, менінгіт, панкреатит.
- Діагноз грунтується на характерних клінічних проявах, епідеміологічному анамнезі. Що більше залоз уражено, то достовірніший діагноз. Поєднання запалення слинних залоз і серозного менінгіту властиве лише епідемічному паротиту.
- При атиповій клінічній картині використовують ізоляцію вірусу або, частіше, серологічні тести — РЗК, РГГА у парних сироватках.
- Специфічного лікування не існує.
- Найефективнішим методом профілактики епідемічного паротиту є вакцинація живою атенуйованою вакциною.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення епідемічного паротиту.
2. Схарактеризуйте епідеміологічні закономірності епідемічного паротиту на сучасному етапі.
3. Назвіть основні ланки патогенезу і патоморфологічні зміни при епідемічному паротиті.
4. Які особливості має клінічна картина захворювання у дорослих?
5. Які ускладнення трапляються у хворих на епідемічний паротит?
6. Які зміни у спинномозковій рідині виникають при розвитку паротитного менінгіту?
7. Назвіть методи діагностики епідемічного паротиту.
8. Схарактеризуйте лікування неускладненого епідемічного паротиту.
9. Схарактеризуйте лікування ускладнень епідемічного паротиту.
10. Як здійснюють профілактику епідемічного паротиту?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Вірус паротиту належить до:**

A. Параміксовірусів

B. Реовірусів

C. Аденовірусів

D. Ретровірусів

E. Герпесвірусів

**2. Хлопчики порівняно з дівчатками хворіють на клінічно-маніфестний епідемічний паротит:**

A. Дуже рідко

B. З однаковою частотою

C. У 2 рази частіше

D. У 5 разів частіше

E. У 10 разів частіше

3. **Яке ускладнення нетипове для епідемічного паротиту?**
   A. Серозний менінгіт
   B. Орхіт
   C. Гострий панкреатит
   D. Лабіринтит
   E. Апендицит
4. **У період реконвалесценції хворий на епідемічний паротит є заразним протягом не більше ніж:**
   A. 2 днів
   B. 4 днів
   C. 6 днів
   D. 9 днів
   E. 15 днів
5. **При паротитному менінгіті для спинномозкової рідини характерними є всі перераховані нижче ознаки, окрім:**
   A. Рідина прозора або опалесцентна
   B. Плеоцитоз (1000 клітин і більше)
   C. Переважають лімфоцити
   D. Переважають нейтрофіли
   E. Рівень білка підвищений
6. **Для лікування неускладненого епідемічного паротиту застосовують:**
   A. Противірусні препарати
   B. Антибіотики
   C. Сульфаніламідні препарати
   D. Специфічні імуноглобуліни
   E. Симптоматичні засоби
7. **Який механізм передачі вірусу епідемічного паротиту?**
   A. Повітряно-краплинний
   B. Трансплацентарний
   C. Парентеральний
   D. Фекально-оральний
   E. Контактний
8. **Яка залоза зазвичай не уражується при паротитній інфекції?**
   A. Підщелепна
   B. Привушна
   C. Щитоподібна
   D. Підшлункова
   E. Яєчко
9. **Мішенями епідемічного паротиту стають:**
   A. Легені
   B. Нирки
   C. Лімфатичні вузли
   D. Залози із протоками
   E. Залози без проток
10. **У дорослих частіше, ніж у дітей, спостерігають такі ускладнення епідемічного паротиту:**
    A. Менінгіти
    B. Пневмонії
    C. Артрити
    D. Оофорити
    E. Орхіти

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – A; **2** – C; **3** – E; **4** – D; **5** – D; **6** – E; **7** – A; **8** – C; **9** – D; **10** – E.

# ДИФТЕРІЯ

Дифтерія (лат. *diphtheria*) – гостре антропонозне інфекційне захворювання із повітряно-краплинним механізмом передачі, що характеризується ураженням ротоглотки і дихальних шляхів із розвитком фібринозного запалення в місці проникнення збудника, а також токсичним ураженням серцево-судинної, нервової систем і нирок.

Імунізація дітей проти дифтерії, яку проводили із 30-х років XX ст., дала змогу до середини 1970-х років практично ліквідувати це захворювання. Хворобу реєстрували у вигляді поодиноких випадків, але періодично вона нагадувала про себе в різних, навіть розвинених, країнах. Наприкінці 80-х – на початку 90-х років XX ст. почалася епідемія дифтерії, яка охопила переважно республіки колишнього Радянського Союзу; максимум захворюваності припав на Росію й Україну.

Особливістю цієї епідемії було значне переважання дорослих хворих. Ситуація, пов'язана з поширенням дифтерії, свідчить про те, що керовані інфекції залишаються контрольованими лише в разі застосування методів імунопрофілактики; недотримання ж календаря щеплень, необґрунтована відмова від них негайно призводять до активації епідемічного процесу.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник Corynebacterium diphtheriae належить до роду Corynebacterium, родини Corynebacteriaceae, є аеробом, не утворює спор і капсул. Це грампозитивна паличка зі стовщеннями на кінцях (булавоподібна форма – тільця Бабеша–Ернста), яка в мазках розташована під кутом одна до одної подібно до латинської літери V. Завдяки морфологічним властивостям вона й отримала свою назву (від грец. *corynee* – дерев'яний молоток, паличка).

За своїми біологічними властивостями коринебактерії дифтерії поділяють на три біовари: mitis (40 сероварів), gravis (14 сероварів) і близький до нього

intermedius (4 серовари). Кожен із цих варіантів має токсигенні та нетоксигенні штами; останні не спричинюють захворювання, але можуть трансформуватися в токсигенні (синтез токсину детермінований геном $tox^+$).

Основний фактор патогенності збудника — екзотоксин. Дифтерійний токсин має всі властивості екзотоксинів: виражена тропність до клітин-мішеней (до слизових оболонок, міокарда, нервової системи, трохи менша — до нирок), термолабільність, здатність стимулювати специфічну імунну відповідь і нейтралізуватися антитоксичною сироваткою. Є одним із найсильніших токсинів у природі, поступається лише ботулінічному і правцевому. Складається з двох фракцій — А і В. Фракція В (термостабільна) сприяє зв'язуванню токсину з рецептором і проникненню фракції А в тканини. Своєю чергою, фракція А (термолабільна) забезпечує цитотоксичний ефект.

Збудник дифтерії стійкий у навколишньому середовищі — у дифтерійних плівках, на предметах побуту, у трупах зберігається близько 2 тиж., у воді — до 3 тиж., але майже миттєво гине під час кип'ятіння і протягом 2—3 хв — під дією звичайних дезінфекційних засобів.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції при дифтерії є хворі на будь-яку клінічну форму, а також бактеріоносії. Виділення бактерій у хворого починається наприкінці інкубаційного періоду й триває до повної санації ротоглотки, у деяких випадках може формуватися вторинне бактеріоносійство. При спалахах дифтерії первинними носіями можуть бути до 10 % здорових осіб.

Основний механізм передачі — повітряно-краплинний, рідше — контактний (при дифтерії шкіри). Сприйнятливість до інфекції залежить від напруженості антитоксичного імунітету, індекс контагіозності варіює від 10 до 15 %. Характерна сезонність захворювання — осінньо-зимовий період. Імунітет стійкий антитоксичний, а не антибактерійний; можливі повторні випадки захворювання, а також виникнення інфекції у вакцинованих осіб; в обох випадках перебіг захворювання, як правило, легкий.

## ПАТОГЕНЕЗ

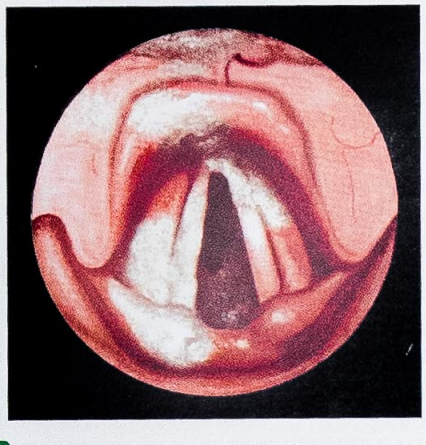
Загальновизнаним є те, що дифтерійний токсин — це первинний чинник, що зумовлює різні патологічні зміни в організмі людини, бактеріємія при цьому захворюванні не характерна. Тяжкий перебіг дифтерії виникає лише за відсутності або в разі низьких титрів антитоксичних антитіл. У місці проникнення і розмноження збудника під дією дифтерійного токсину та інших додаткових факторів ушкодження (гіалуронідаза, нейрамінідаза) розвивається місцева запальна реакція. Перші прояви — це набряк і/або катаральне запалення слизової оболонки мигдаликів, при цьому нейрамінідаза знижує больову чутливість. Згодом токсин проникає у клітини слизової оболонки, де утворює вогнища місцевого некрозу. Надалі під дією тромбокінази активується перетворення фібриногену на фібрин, унаслідок чого утворюються характерні фібринові плівки. У ділянках, укритих



**Мал. 30. Поширена дифтерія ротоглотки** (муляж)

багатошаровим плоским епітелієм (мигдалики, ротоглотка, носова порожнина, статеві органи, очі), фібринова плівка пронизує всю товщу слизової оболонки і міцно до неї фіксується; при цьому патологічний процес може поширюватися, виходячи за межі мигдаликів (мал. 30). Таке нашарування визначають як *дифтеритичний тип фібринозного запалення*. Ці плівки дуже погано знімаються з поверхні, а внаслідок інтенсивного всмоктування токсину під ними у клінічній характеристиці захворювання переважають симптоми інтоксикації. Навпаки, у ділянках, укритих одношаровим циліндричним епітелієм (гортань, трахея, бронхи), характерний розвиток так званого *крупозного типу фібринозного запалення* (мал. 31). Такі плівки нещільно з'єднані й легко видаляються, інтоксикаційний синдром невиражений, але ризик їх відриву й обтурації дихальних шляхів дуже високий; окрім цього в разі потрапляння плівки, що відірвалася, на ділянку біфуркації трахеї настає миттєва смерть від зупинки серця внаслідок вісцеро-вісцеральних рефлексів. Інколи при дифтерії можлива активація вторинної мікрофлори (стрептококів, стафілококів та ін.), що змінює й маскує місцеві клінічні прояви хвороби.

По лімфатичних шляхах з місця утворення токсин та інші біологічно активні речовини проникають углиб тканин, що спричинює збільшення регіонар-



**Мал. 31. Дифтерія гортані** (муляж)

них лімфатичних вузлів, виникнення токсичного лімфаденіту і набряк прилеглих тканин, який може поширюватися на підщелепну ділянку, шию, грудну клітку й далі.

Вважають, що при дифтерії можливе ураження будь-яких клітин організму, особливо при високій концентрації токсину. Найчастіше ушкоджуються так звані клітини-мішені: кардіоміоцити, олігодендрогліоцити, лімфоцити, ендотеліальні клітини артеріального русла, тромбоцити, гранулоцити. Сам процес зв'язування токсину з рецепторами перебігає в дві стадії: перша — оборотна, триває 8—12 год; друга — необоротна, завершується протягом 30—60 хв утворенням транспортної системи для фракції А і проникненням токсину в цитоплазму клітини, що робить його недосяжним для дії антитоксичної сироватки.

Установлено значне пригнічення синтезу білка в культурі клітин за наявності дифтерійного токсину. Клітина зазнає енергетичного "голоду". Наслідком цього є активація метаболізму вуглеводів, що супроводжується значною інтенсифікацією гліколізу (гліколітичний "вибух"). Міокард на відміну від скелетних м'язів має відносно низький потенціал активності ферментів гліколізу, тому цей механізм компенсації швидко виснажується. Гіпоксія, що розвивається, посилює специфічну дію токсину.

Зазначені вище процеси відбуваються в разі дії дифтерійного токсину на будь-яку клітину й зумовлюють ушкодження різних органів і систем. Винятком є головний мозок, щитоподібна залоза, а також хрящі, кістки, зв'язки, клітини яких характеризуються дуже низьким рівнем метаболізму. Це пов'язано з тим, що дифтерійний токсин не проходить крізь їхні захисні бар'єри.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Виділяють такі клінічні форми дифтерії:

*І. За локалізацією патологічного місцевого процесу (згідно з МКХ-10):*

- А36.0 Дифтерія глотки (дифтерійна мембранозна ангіна, тонзилярна дифтерія)
- А36.1 Дифтерія носоглотки
- А36.2 Дифтерія гортані (ларинготрахеїт дифтерійний)
- А36.3 Дифтерія шкіри
- А36.8 Інша дифтерія (переднього відділу носа, очей, статевих органів та ін.)
- А36.9 Дифтерія, неуточнена

У клінічній класифікації розрізняють такі варіанти дифтерії:

*ІІ. За поширенням патологічного процесу:*

1. Локалізована — процес не виходить за межі одного анатомічного утвору.
2. Поширена — процес переходить на прилеглі анатомічні утвори.
3. Комбінована — поєднання уражень різної локалізації.

*ІІІ. За характером місцевого ураження:*

1. Катаральна — набряк із ціанотичним відтінком, який домінує над гіперемією.
2. Острівцева — на тлі набряку й ціанозу виявляють плівки у вигляді острівців різної величини, які не з'єднуються між собою.
3. Плівчаста — уражені ділянки вкриті щільними плівками сірого кольору, які майже не знімаються або залишають після зняття поверхню, що кровоточить.

Однією із клінічних форм дифтерії є бактеріоносійство. Виділяють такі його види:

*І. За формою бактеріоносійства:*

1. Реконвалесцентне — у перехворілих на дифтерію.
2. Носійство у здорових осіб.

*ІІ. За тривалістю бактеріоносійства:*

1. Короткочасне — збудник виділяється до 2 тиж.
2. Середньої тривалості — від 2 тиж. до 1 міс.
3. Затяжне — більше 1 міс.
4. Хронічне — від 6 міс. до кількох років.

Інкубаційний період захворювання триває 2—10 днів. Основним критерієм тяжкості перебігу є ступінь інтоксикації. Критерії його визначення однакові при дифтерії мигдаликів і глотки, але дещо різняться при інших формах — дифтерії переднього відділу носа, дифтерійному ларинготрахеїті та дифтерії іншої локалізації.

*Субклінічний перебіг* частіше проходить під діагнозом "носійство C. diphtheriae". Клінічні прояви (як місцеві, так і загальні) майже відсутні. Біль у горлі не турбує. Самопочуття хворого не порушене. Цей варіант перебігу можна виявити під час бактеріологічного дослідження, яке проводять при спалахах захворювання.

*Легкий перебіг* характеризується незначною інтоксикацією: загальна слабість помірна, температура тіла протягом усієї хвороби може залишатися нормальною або субфебрильною. Порушень гемодинаміки немає. Шкірні покриви без змін. Місцеві зміни — переважно катаральні, у деяких випадках — острівцеві; рідко трапляється локалізована плівчаста форма дифтерії мигдаликів і/або носоглотки. Набряк мигдаликів і піднебінного язичка помірний. Можуть збільшуватися підщелепні лімфатичні вузли. Біль у горлі відсутній або незначний. Ураження міокарда може виникати і при цих формах у пізні терміни; його характерною особливістю є доброякісний перебіг.

*Перебіг середньої тяжкості.* Дифтерія мигдаликів і дифтерійний назофарингіт — найчастіша локалізація при цьому ступені тяжкості. Захворювання починається гостро, характерним є помірна інтоксикація. Хворі скаржаться на загальну слабість, розбитість, ломоту в тілі, головний біль. Температура тіла зазвичай сягає 38—38,5 °С, але може залишатися і субфебрильною. Біль у горлі часто помірний, не є провідним симптомом. Під час огляду виявляють блідість шкіри, незначний ціаноз губ і слизових оболонок; у ротоглотці — характерні фібринові плівки на мигдаликах, які можуть поширюватися на м'яке піднебіння, язичок та ін. (поширена форма; мал. 32), а також на сусідні анатомічні ділянки (комбінована форма). Процес може мати однобічний характер. Пальпуються збільшені, трохи болючі підщелепні лімфатичні вузли. Може з'явитися незначний набряк у підщелепній ділянці. Перебіг часто ускладнюється міокардитом і/або поліневритом. Іноді виявляють мононеврит у вигляді парезу м'якого піднебіння. Ці ускладнення переважно минають без наслідків.



**Мал. 32. Поширена форма дифтерії** (плівки на нижній поверхні язика)

*Тяжкий перебіг* може траплятися при локалізованих формах, але частіше — при поширених і комбінованих. Характерними ознаками захворювання є гострий початок, висока температура тіла в перші дні. Надалі можливе її зниження до субфебрильної і/або навіть нормальної на тлі значного погіршення стану. Хворі скаржаться на головний біль, ломоту в тілі, утруднене дихання, безсоння, значну загальну слабість, відсутність апетиту, іноді — блювання. Біль у горлі нерідко є другорядним симптомом. Хворого більше турбують відчуття "клубка у горлі", утруднене ковтання. При загальному огляді привертають увагу виражена блідість шкіри, ціаноз губ, носогубного трикутника, нігтьових фаланг. Під час огляду мигдаликів і горла виявляють ціаноз, значно виражений набряк. Нерідко слизову оболонку оглянути не вдається, тому що вона вкрита суцільним брудно-сірим нальотом. Мигдалики змикаються, унеможливлюючи огляд ротоглотки. Об'єктивно: глухість тонів серця, тахікардія, іноді — аритмія, брадикардія або ембріокардія (унаслідок порушення провідності). Навіть при незначному фізичному навантаженні з'являється задишка, яка поступово зникає у спокої. Часто розвивається набряк шиї різної локалізації — від підщелепної ділянки до ключиць і нижче. Збільшені задньошийні та підщелепні лімфатичні вузли; чітко їх пропальпувати не завжди вдається через набряк підшкірної жирової клітковини. Хвороба швидко прогресує. Знижується АТ, задишка зберігається і в спокої. Майже завжди виявляють ранній міокардит із порушеннями провідності, серцевого ритму і проявами недостатності кровообігу. Поліневрити з'являються наприкінці 1-го тижня хвороби. Досить часто приєднується ураження нирок.

*Гіпертоксичний перебіг.* Для нього характерні ті самі прояви, що і для тяжкого перебігу, але розвиваються вони надзвичайно швидко: уже на 1-у—3-ю добу від початку хвороби може настати смерть від ІТШ. Особливістю перебігу є те, що місцеві прояви іноді значно відстають від загальнотоксичних. Це ускладнює діагностику. На слизовій оболонці м'якого і твердого піднебіння можуть з'являтися геморагії. Тоді плівки набувають чорного кольору, що є несприятливою ознакою і свідчить про розвиток ДВЗ-синдрому. Варіантом гіпертоксичного перебігу є геморагічна дифтерія, яка характеризується раннім розвитком ДВЗ-синдрому. Це проявляється геморагічним просочуванням фібринових плівок, значним набряком шиї, геморагіями на шкірі та крововиливами у різні внутрішні органи.

***Дифтерія мигдаликів і дифтерійний фарингіт*** мають низку загальних особливостей, що дає змогу відрізнити їх від інших захворювань, у тому числі від дифтерії з іншою локалізацією первинного вогнища. Діагноз є вірогідним при поєднанні 2—3 симптомів, зазначених нижче:

- початок захворювання зазвичай гострий;
- при всіх варіантах, окрім субклінічного, наявний інтоксикаційний синдром, вираженість якого не завжди корелює з місцевими змінами, особливо у перші дні хвороби;
- є нашарування на мигдаликах або інших лімфоїдних утворах у ротоглотці, що мають фібриновий, плівчастий характер;
- біль у горлі помірний, часто не відповідає характеру місцевих змін;
- голос нерідко набуває гугнявого відтінку;
- набряк слизової оболонки ротоглотки і ціаноз переважають над гіперемією;
- підщелепні й шийні лімфатичні вузли збільшені не завжди, якщо збільшені — помірно болючі під час пальпації;
- можливий набряк підшкірної жирової клітковини підщелепної ділянки від незначного (набряк локалізується лише у підщелепній ділянці) до поширеного (досягає ключиць і нижче);
- набряк щільний, безболісний, шкіра над ним не змінена (окрім геморагічних варіантів), може бути асиметричним і однобічним;
- відсутній виражений антитоксичний ефект від антибактерійної терапії, але відзначається швидке поліпшення вже через кілька годин після введення ПДС. Це властиво всім формам дифтерії будь-якої локалізації і тяжкості.

***Дифтерія гортані і трахеї*** (ларинготрахеальна дифтерія, дифтерійний круп) як самостійна форма у дорослих реєструється досить рідко, зазвичай виникає у поєднанні з дифтерією мигдаликів і/або носоглотки. Розрізняють локалізовану (уражується лише гортань) і поширену форми (окрім гортані уражуються трахея і навіть бронхи). При ларинготрахеальній дифтерії інтоксикаційний синдром виражений досить помірно завдяки меншому всмоктуванню токсину. Тяжкість стану зумовлюється розвитком вираженої гіпоксії внаслідок порушення прохідності дихальних шляхів, обтурації їх плівками; що нижче рівень патологічного процесу (бронхи і навіть бронхіоли), то більше виражені ознаки ГДН. Дифтерія гортані має легший перебіг у дорослих, ніж у дітей. Це пов'язано з анатомічними особливостями дитячого віку. Тому класична тріада дифтерійного крупу характерна саме для дітей — осиплий голос, грубий гавкітливий кашель і голосне стенотичне дихання. Ці прояви можуть бути відсутні у дорослих.

Дифтерійний круп у своєму розвитку послідовно проходить три стадії:

*І стадія — катаральна*, коли під час ларингоскопії виявляють лише набряк і ціаноз/гіперемію слизової оболонки гортані. При цій стадії загальний стан хворого порушений мало — незначна загальна слабість,

відсутність апетиту, температура тіла може залишатися нормальною або субфебрильною. Клінічні симптоми наростають поступово. За кілька годин з'являються вологий кашель, осиплість голосу; за добу кашель стає гавкітливим.

*II стадія – стенотична.* Через 2–3 доби за відсутності ефекту від лікування круп переходить у наступну стадію. Виникає утруднення при вдиханні повітря, дихання стає шумним, з'являється втягнення міжреберних проміжків. Голос афонічний, кашель беззвучний. Хворі неспокійні, не можуть знайти зручне положення в ліжку. Наростає ціаноз губ, кінчика носа, пальців. Тони серця приглушені, посилюється тахікардія. АТ може дещо знижуватися. Тривалість цього періоду варіює від кількох годин до 2–3 діб.

*III стадія – асфіктична* – характеризується ознаками ГДН, що наростає. Дихання часте, поверхневе, аритмічне, посилюється ціаноз. Хворі намагаються зайняти більш зручне для дихання положення. Пульс частий, аритмічний, АТ знижується. Від значної гіпоксії страждає перш за все ЦНС, що проявляється сплутаністю свідомості, потім непритомністю, судомами і смертю.

Якщо патологічний процес поширюється на трахею і бронхове дерево, клінічні симптоми можуть наростати дуже швидко. Від моменту появи перших ознак захворювання до смерті внаслідок асфіксії минає від кількох годин до 2–3 діб. Особливу загрозу становлять наявність плівок у трахеї. Рухове збудження хворого і кашель сприяють відторгненню плівок. Потрапивши на ділянку біфуркації трахеї, вони призведуть до раптової смерті.

***Дифтерія переднього відділу носа*** належить до досить рідкісних клінічних варіантів. За характером патологічного процесу її поділяють на такі форми: а) катаральну; б) катарально-виразкову; в) плівчасту.

***Дифтерія іншої локалізації*** – очей, шкіри, ран, зовнішніх статевих органів – майже завжди вторинна.

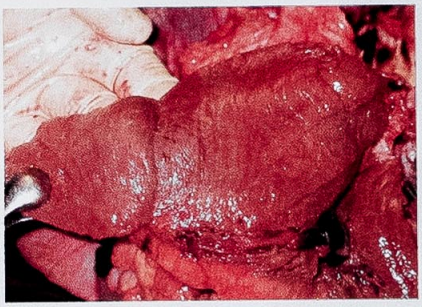
***Комбінований варіант дифтерії.*** Найчастіше трапляються такі комбінації: дифтерія мигдаликів і задньої стінки глотки (дифтерія ротоглотки); дифтерія мигдаликів і передніх відділів носа; дифтерія мигдаликів і гортані. Тяжкість комбінованих варіантів на порядок вища, ніж ізольованої форми.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення дифтерії можуть виникнути у будь-який період хвороби, але частіше для кожного періоду характерні певні ускладнення. Терміни їх появи мають прогностичне значення.

*Міокардит* – найчастіше ускладнення дифтерії. Він розвивається як у ранній (з 1-го тижня хвороби до середини 2-го – ранній міокардит), так і в пізній (із середини 2-го до 6-го тижня – пізній міокардит) стадії. Що вищий ступінь інтоксикації, то ймовірність виникнення дифтерійного міокардиту більша. Окрім того, що раніше розвивається міокардит, то тяжчий його перебіг і гірші наслідки; він є основною причиною летальних наслідків у хворих на дифтерію (мал. 33).

*Ураження нервової системи* також виникає у ранні (1–2-й тиждень) і пізні (до 4–6-го тижня) терміни, проявляється частіше моторними, а не сенсорними розладами. У ранні терміни виникають ураження



**Мал. 33. Дифтерійний міокардит**

черепних нервів. З'являється парез м'якого піднебіння, голос стає гугнявим. Хворі не в змозі ковтати рідку їжу. Блювотний рефлекс відсутній. Ураження інших пар черепних нервів може зумовити параліч акомодації, птоз, іноді – парез лицевого нерва та інші розлади. Процес може бути одно- або двобічним. Пізніше виникають мляві паралічі за типом моно- чи поліневритів. Клінічні прояви залежать від локалізації ураження. Частіше спостерігають ураження м'язів гортані й ротоглотки, кінцівок – пара- і тетрапарези. Рідко уражуються м'язи діафрагми, а також виникають паралічі за типом паралічу Ландрі. Дифтерійні парези і паралічі мають оборотний характер, їх тривалість – до 2–6 міс. і більше.

*Ураження нирок* зумовлене безпосередньою дією дифтерійного токсину (токсичний нефроз); ступінь його вираженості мінімальний і не призводить до розвитку ГНН та інших фатальних наслідків. Проявляється мікрогематурією, лейкоцитурією, циліндрурією, протеїнурією. ГНН при дифтерії зумовлена вторинними чинниками: гіповолемією і ДВЗ-синдромом на 5–20-у добу захворювання; поліорганною недостатністю і ятрогенними причинами (уведення надмірних доз ПДС, призначення аміноглікозидів).

*ІТШ* є найтяжчим ускладненням дифтерії, але трапляється вкрай рідко. Виникає у 1-у–3-ю добу захворювання і відповідає клінічним проявам гіпертоксичного перебігу хвороби. При цьому фази шоку (I–III) можуть так швидко змінювати одна одну, що чітку межу між ними визначити часто не вдається. Слід пам'ятати, що ДВЗ-синдром є складовою частиною ІТШ. ДВЗ-синдром може проявлятися носовими кровотечами, крововиливами на слизових оболонках і шкірі, геморагічним просочуванням нальотів, набряком підшкірної жирової клітковини шиї. Поява ДВЗ-синдрому є несприятливою ознакою й значно погіршує прогноз.

Основні причини смерті при дифтерії – ураження серця, асфіксія при дифтерії дихальних шляхів, ДВЗ-синдром із розвитком ГНН або гострого респіраторного дистрес-синдрому, приєднання вторинної бактерійної мікрофлори.

## ДІАГНОСТИКА

*Клінічна діагностика* грунтується на виявленні відповідних ознак. Діагноз є вірогідним при поєднанні двох-трьох із зазначених вище проявів (див. Дифтерія мигдаликів).

Неприпустимими є такі діагнози: ангіна з носійством C.d.; ГРЗ з носійством C.d. Слід пам'ятати, що діагноз дифтерії — передусім клінічний діагноз. За критеріями Європейської ради керівників національних програм країн Східної і Центральної Європи з розширеної програми імунізації (1992) підтвердженим випадком вважається вірогідний випадок і позитивна культура C. diphtheriae. Визначення здатності до продукування токсину рекомендоване, але не є обов'язковим у типових випадках. Позитивний результат мікроскопічного дослідження мазків недостатній для того, щоб бути альтернативою бактеріологічному дослідженню.

Загальний аналіз крові характеризується помірним, а при тяжких формах — вираженим лейкоцитозом зі зрушенням лейкоцитарної формули вліво, ШОЕ помірно збільшена. Визначення активності таких ферментів, як АсАТ, КФК, ЛДГ, рівня електролітів ($K^+$, $Na^+$, $Cl^-$); сечовини, креатиніну; коагулограми та інших показників є необхідним у тих випадках, коли виникають питання про ступінь ушкодження тих чи інших органів і систем з метою корекції. При дифтерійному крупі слід визначити показники КОС.

*Специфічна діагностика.* За наявності типової клінічної картини спеціальні методи діагностики є підтверджувальними, а не вирішальними при встановленні діагнозу дифтерії.

Для бактеріоскопічного дослідження беруть матеріал по периферії ураженої ділянки за допомогою тампона. Тонкий мазок фарбують за Грамом. Уже через 1—2 год можна отримати попередню відповідь. Цей метод є орієнтовним, оскільки не дає змоги відрізнити C. diphtheriae від інших коринебактерій. Негативний результат ще не є підставою для виключення діагнозу.

Бактеріологічне дослідження є найвірогіднішим підтвердженням діагнозу дифтерії. Його виконують амбулаторно і/або в стаціонарі з метою виділити культуру C. diphtheriae і вивчити її токсигенні властивості. При обстеженні контактних осіб бактеріологічне дослідження проводять одноразово, за підозри на дифтерію — триразово до початку лікування. Уже через 24 год лабораторія може дати попередній висновок про наявність або відсутність у культурі C. diphtheriae. У разі вивчення токсигенних властивостей терміни отримання остаточного результату подовжують до 72 год.

Виділення нетоксигенного штаму C. diphtheriae у хворого із клінічною картиною дифтерії або будь-якими іншими змінами в ротоглотці (якщо хворий перебував у доведеному осередку дифтерії), особливо на тлі лікування антибіотиками, слід розцінювати як підтвердження діагнозу дифтерії.

Серологічне дослідження дає можливість підтвердити діагноз. У РПГА досліджують парні сироватки. Про достовірність діагнозу свідчить наростання титру антитіл у 4 рази і більше. Якщо при першому дослідженні антитіла не виявлено, необхідно провести ще два дослідження. Якщо лікувальну сироватку не вводили, то друге, а в разі потреби — і третє дослідження проводять з інтервалом 7—10 днів. Під час госпіталізації кров для першого дослідження беруть до введення ПДС; наступне дослідження проводять не раніше ніж через 10—14 діб після введення лікувальної сироватки. Це дає змогу виключити можливість впливу ПДС на результат дослідження.

## ЛІКУВАННЯ

Усі хворі на дифтерію, незалежно від її клінічної форми і ступеня тяжкості, підлягають обов'язковій госпіталізації до інфекційного стаціонару в найближчі терміни. До відділення інфекційної реанімації госпіталізують:

- хворих із тяжким гіпертоксичним перебігом;
- хворих на дифтерійний круп.

Режим визначається ступенем тяжкості хворого, клінічною формою і періодом хвороби. При середньотяжкому перебігу показаний ліжковий, а при тяжкому і вкрай тяжкому — суворий ліжковий режим на термін не менше ніж 2 тиж. Далі режим залежить від стану хворого, наявності й характеру ускладнень. За хворими встановлюють постійний нагляд.

Харчування хворого здійснюють за нормами дієти, яку призначають при захворюваннях ротоглотки. Лише при дифтерії гортані через утруднене ковтання слід давати їжу рідкої або напіврідкої консистенції невеликими порціями через 3—4 год. У разі значного болю в горлі й ознак порушення ковтання застосовують зондове харчування.

Основним засобом лікування хворого на дифтерію є ПДС. Вона нейтралізує лише токсин, який циркулює у крові, і не діє на той токсин, що вже є всередині клітин. Від своєчасності введення ПДС значною мірою залежать частота ускладнень і наслідки хвороби. ПДС треба вводити негайно під час госпіталізації хворого із дотриманням загальноприйнятих правил щодо введення гетерогенних сироваток. Залежність дози від ступеня тяжкості хвороби наведено нижче.

| Ступінь тяжкості хвороби | Доза ПДС, МО |
|---|---|
| Легкий | 30 000—40 000 |
| Середньої тяжкості | 50 000—80 000 |
| Тяжкий | 90 000—120 000 |
| Дуже тяжкий | 120 000—150 000 |

Найбільший ефект від уведення ПДС спостерігають у перші 3 доби від початку хвороби. Хворим із легким і середньотяжким перебігом ПДС призначають внутрішньом'язово, з тяжким і дуже тяжким — переважно внутрішньовенно в ізотонічному розчині натрію хлориду із частотою крапель 8—12 за 1 хв одночасно з ГКС. У разі потреби ПДС уводять повторно через 8—12 год. Це здійснюють у тому випадку, якщо відсутній антитоксичний ефект від першого введення. Слід використовувати сироватку іншої серії, але призначати її в тій само дозі. Доцільність уведення ПДС 3 рази і більше сумнівна. ПДС при внутрішньом'язовому введенні циркулює в крові до 12—14 діб. У разі адекватного вибору дози її цілком вистачає для того, щоб нейтралізувати дію токсину. Слід пам'ятати, що токсин циркулює в крові до 12 год. Токсиноутворення продовжується доти, доки зберігається місцевий патологічний процес.

Повторні численні введення ПДС збільшують вірогідність виникнення алергійних реакцій. Неза-

лежно від терміну поступлення хворого до стаціонару ПДС уводять за наявності змін на слизовій оболонці ротоглотки і з урахуванням ступеня інтоксикації. У разі пізньої госпіталізації (у період реконвалесценції, коли інтоксикація і місцеві зміни відсутні) ПДС не показана, оскільки чинить лише антитоксичну дію і не впливає на дифтерійну паличку. Антитоксичну специфічну терапію обов'язково поєднують із антибактерійними засобами.

*Етіотропна терапія.* Найефективнішими препаратами для лікування дифтерії є:

- бензилпеніцилін по 1 млн ОД 6 разів на добу внутрішньом'язово;
- азитроміцин по 0,5 г 1 раз на добу;
- кларитроміцин по 0,5 г 1 раз на добу.

Курс лікування має тривати до ліквідації місцевого процесу, але не менше ніж 5—7 діб.

*Патогенетична терапія* спрямована на зменшення загальноінтоксикаційних проявів, нормалізацію гомеостазу і діяльності ССС, а також профілактику ускладнень. Жорстких схем патогенетичного лікування не існує.

Для стабілізації електролітного балансу і КОС внутрішньовенно призначають переважно полійонні розчини — "Ацесоль", "Трисоль", 5 % розчин глюкози та інші розчини під контролем концентрації електролітів крові. Гідратацію необхідно підтримувати на достатньому рівні — до 2500 мл на добу. У разі розвитку міокардиту і/або ураження нирок кількість рідини слід зменшити до 1000—1500 мл на добу.

При тяжкому перебігу дифтерії патогенетично обґрунтованим є застосування інгібіторів протеаз у загальнотерапевтичних дозах. Також призначають препарати, що поліпшують реологічні властивості крові і мікроциркуляцію.

Метою терапії ***дифтерійних міокардитів*** є забезпечення адекватної гемодинаміки. Показані НПЗП, ГКС. Недоцільно у найближчі терміни призначати серцеві глікозиди. При тяжкому міокардиті окрім метаболічної терапії обґрунтованим є використання симпатоміметичних амінів і β-адреноблокаторів. Лікування ГСН здійснюється шляхом призначення сечогінних препаратів (насамперед салуретиків), які зменшують надмірне навантаження на міокард. Краще лікування міокардиту проводити спільно з кардіологом.

При ***крупі*** хворі отримують відволікальну терапію: парові інгаляції, НПЗП, седативні засоби. При стенозі II—III ступеня необхідна інтубація або навіть трахеотомія з переведенням на ШВЛ.

При ***ураженні нервової системи*** додатково призначають неостигмін, вітаміни групи В, ноотропи. У період реконвалесценції — масаж, ЛФК.

***Ураження нирок*** не потребують специфічної терапії.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Специфічна профілактика* включає планову вакцинацію і ревакцинацію населення згідно з Національним календарем щеплень. Здійснюють її вакцинами, що містять адсорбований дифтерійний анатоксин (АКДП, АКДП-М, АД-М).

*Неспецифічна профілактика* передбачає своєчасну ізоляцію хворих і носіїв токсигенних коринебактерій. Виписувати хворих потрібно після 2-разового негативного бактеріологічного дослідження слизу з ротоглотки. У закритих колективах після ізоляції хворого протягом 7 діб проводять термометрію й огляд контактних осіб, одноразово — бактеріологічне дослідження.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Дифтерія — гостре антропонозне інфекційне захворювання, що характеризується ураженням ротоглотки і дихальних шляхів із розвитком фібринозного запалення в місці проникнення збудника, а також токсичним ураженням серцево-судинної, нервової систем і нирок.
- Збудник C. diphtheriae синтезує основний фактор патогенності — екзотоксин, який за силою поступається лише ботулінічному і правцевому токсинам.
- Усі клінічні прояви захворювання є наслідком дії екзотоксину, бактеріємія при цьому захворюванні майже відсутня. Екзотоксин має тропність до епітелію слизових оболонок, міокарда, нервової системи, менше — до епітелію нирок.
- За своїми біологічними властивостями коринебактерії дифтерії поділяють на три біовари: mitis (40 сероварів), gravis (14 сероварів) і близький до нього intermedius (4 серовари). Кожен із цих варіантів має токсигенні та нетоксигенні штами; останні не спричинюють захворювання, але можуть трансформуватися в токсигенні (синтез токсину детермінований геном $tox^+$).
- Джерелом інфекції при дифтерії є тільки людина (хвора або бактеріоносій). Основний механізм передачі — повітряно-краплинний, але може бути й контактний (наприклад, при дифтерії шкіри).
- Екзотоксин проникає у клітини слизової оболонки ротоглотки, де під дією тромбокінази активується перетворення фібриногену на фібрин, унаслідок чого утворюються характерні фібринові плівки, виникають так звані *дифтеритичний* і *крупозний типи фібринозного запалення* залежно від виду епітелію.
- Основними ускладненнями дифтерії є асфіксія, міокардити, полінейропатії та нефрозонефрити. Ризик виникнення ускладнень вищий при тяжких формах і несвоєчасному лікуванні.
- Основним методом діагностики є виділення збудника при бактеріологічному дослідженні та серологічні реакції. Бактеріоскопічний метод є орієнтовним і не може підтвердити або виключити діагноз.
- Найефективнішим методом лікування є своєчасне введення ПДС і призначення антибактерійної терапії. Дія ПДС поширюється лише на токсин, що циркулює у кровоносному руслі; при зв'язуванні його з тканинами нейтралізація сироваткою неможлива.
- Профілактика дифтерії включає вакцинацію і ревакцинацію населення, а також своєчасне виявлення, ізоляцію хворих й обстеження контактних осіб.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте характеристику збудника дифтерії.
2. Які джерело, механізм, шляхи передачі при дифтерії?
3. Які органи уражуються при дифтерії?
4. Наведіть класифікацію дифтерії.
5. Які особливості плівок при дифтерії гортані?
6. Назвіть основний фактор патогенності збудника дифтерії.
7. Опишіть механізм утворення специфічних плівок при дифтерії.
8. Які особливості перебігу дифтерії гортані?
9. Назвіть методи специфічної лабораторної діагностики дифтерії.
10. Перерахуйте ускладнення, що можуть виникнути при дифтерії.
11. Які ускладнення специфічні для дифтерії?
12. Укажіть причини смерті при дифтерії.
13. За допомогою яких препаратів проводять етіотропну терапію дифтерії?
14. Назвіть дози ПДС при різних ступенях тяжкості.
15. Які заходи включає профілактика дифтерії?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Який механізм зараження при дифтерії?**

A. Повітряно-краплинний
B. Статевий
C. Трансмісивний
D. Фекально-оральний
E. Гемоконтактний

**2. Причиною крупу при дифтерії є:**

A. Фібриновий наліт
B. Набряк слизової оболонки ротоглотки
C. Парез голосових зв'язок
D. Збільшення підщелепних лімфатичних вузлів
E. Утруднене носове дихання

**3. Кашель, неспокій, вимушене положення тіла при дифтерії характерні для:**

A. Міокардиту
B. Дифтерійного крупу
C. Пневмонії
D. ДВЗ-синдрому
E. Полінейропатії

**4. Основним фактором патогенності збудника дифтерії є:**

A. Некротизувальний фактор
B. Нейрамінідаза
C. Тромбокіназа
D. Екзотоксин
E. Гемаглютинін

**5. Який імунітет після перенесеної дифтерії?**

A. Нестерильний
B. Нестійкий
C. Не формується
D. Антибактерійний
E. Антитоксичний

**6. Специфічним ускладненням дифтерії може бути:**

A. Міокардит
B. Ендокардит
C. Гепатит
D. Менінгіт
E. Отит

**7. Специфічна терапія при дифтерії полягає у призначенні:**

A. НПЗП
B. Антитоксичної сироватки
C. Дезінтоксикаційної терапії
D. Нормального людського імуноглобуліну
E. ГКС

**8. Який спосіб уведення ПДС?**

A. Підшкірно
B. Інгаляційно
C. Внутрішньоартеріально
D. Внутрішньом'язово
E. Усередину

**9. Виділення C. diphtheriae tox(+) у хворих з ангіною слід розцінювати як:**

A. Дифтерію
B. Ангіну
C. Показання до повторного бактеріологічного дослідження
D. Показання до проведення серологічного дослідження
E. Ангіну з носійством дифтерійної палички

**10. Клініко-діагностичним критерієм дифтерії є:**

A. Менінгеальний синдром
B. Діарейний синдром
C. Фібринові плівки
D. Птоз повік
E. Ціаноз слизової оболонки ротоглотки

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – A; **2** – A; **3** – B; **4** – D; **5** – E; **6** – A; **7** – B; **8** – D; **9** – A; **10** – C.

# ГЕРПЕСВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ

## Загальна характеристика

Натепер відомо більше 100 герпесвірусів, серед яких для людини патогенними є 8 типів. Герпесвіруси подібні між собою за морфологічними ознаками віріонів, типом нуклеїнової кислоти, способом репродукції та здатністю до довічної персистенції в організмі хазяїна після первинного інфікування. Усі вони містять дволанцюгову ДНК, вкриту двадцятигранним нуклеокапсидом. Між капсидом і зовнішньою оболонкою міститься білковий шар. Ліпопротеїновий шар зовнішньої оболонки вірусу має шипоподібні виступи.

За своїми біологічними властивостями родину герпесвірусів поділяють на три підродини, до яких належать віруси, що спричинюють захворювання у людей:

1) α-герпесвіруси — герпесвіруси людини 1-го і 2-го типів (ГВЛ-1 і ГВЛ-2, вони ж віруси простого герпесу (ВПГ) 1-го і 2-го типів), герпесвірус людини 3-го типу (ГВЛ-3 — вірус вітряної віспи та оперізувального герпесу). Вони швидко поширюються, мають короткий цикл репродукції в клітинах, зумовлюють цитоліз і латентну інфекцію в нейронах. З укусом від мавпи до людини може зрідка передаватися так званий вірус герпесу В, який також належить до цієї підродини; він здатний спричинювати тяжку нейроінфекцію, нерідко із летальним наслідком. Англійська буква В у назві цього вірусу походить від прізвища людини, в якої вперше був виділений такий вірус і яка померла від тяжкого менінгоенцефаліту після укусу макаки-резус;

2) β-герпесвіруси — герпесвірус людини 5-го типу (ГВЛ-5, цитомегаловірус — ЦМВ), герпесвіруси людини 6-го і 7-го типів (ГВЛ-6 і ГВЛ-7). Повільно розмножуються, спричинюють цитомегалію, мають тропність до епітеліальних клітин слинних залоз, сечових шляхів, шийки матки і нирок;

3) γ-герпесвіруси — герпесвірус людини 4-го типу (ГВЛ-4, EBV, вірус Епштейна—Барр), герпесвірус людини 8-го типу (ГВЛ-8), які інфікують лімфоїдні клітини, мають тропізм до Т- і В-лімфоцитів із тривалою персистенцією в них, спричиняють лімфопроліферативні хвороби.

Варіанти взаємодії герпесвірусів із організмом людини різноманітні:

- гостра герпесвірусна інфекція — виникає при первинному інфікуванні в 1—20 % випадків;
- рецидивна герпетична інфекція — клінічні прояви загострення персистивної інфекції (ВПГ 1-го і 2-го типів), виникає у 5—40 % інфікованих;
- персистивна герпесвірусна інфекція — безсимптомна персистенція вірусу, що супроводжується його виділенням у навколишнє середовище. Персистивний інфекційний процес лежить в основі латентної інфекції;
- латентна герпесвірусна інфекція — безсимптомна персистенція вірусу, яка не супроводжується його виділенням у навколишнє середовище. Вірус не можна виявити за допомогою діагностичних методів, тому що він інтегрований у геном клітини;
- повільні герпесвірусні інфекції — характеризуються тривалим інкубаційним періодом, прогресивним перебігом і неминучою смертю.

Первинна інфекція, або первинне інфікування, розвивається при першому контакті вірусу з макроорганізмом. При нормальній імунній відповіді герпесвірус елімінується з усіх органів і систем організму, за винятком клітин-мішеней, в яких він зберігається протягом усього життя у латентному стані. За певних умов частина вірусів активується, наслідком чого є реактивація інфекційного процесу з клінічною маніфестацією (вторинна інфекція). Таким чином, латентна персистивна інфекція перетворюється на хронічну латентну інфекцію з періодами загострення і ремісії.

Класифікація герпесвірусних інфекцій із зазначенням нозологічних форм представлена в табл. 1. Слід зауважити, що термін "герпесвірусна інфекція" потрібно використовувати відносно всіх нозологічних форм, спричинених герпесвірусами, тоді як термін "герпетична інфекція" допустимий лише для означення проявів хвороби, спричиненої ВПГ-1 і ВПГ-2.

## Інфекції, зумовлені вірусами простого герпесу (хвороби, спричинені герпесвірусами людини 1-го і 2-го типів)

Простий герпес — хронічна рецидивна антропонозна патологія, спричинювана вірусами герпесу людини 1-го і 2-го типів (ГВЛ-1 і ГВЛ-2, або ВПГ-1 і ВПГ-2), яка перебігає локалізовано з везикульозним висипом на шкірі і слизових оболонках і/або генералізовано з поліорганними ураженнями.

За висновками експертів ВООЗ, простий герпес є однією з найпоширеніших неконтрольованих інфекцій людини. Збудників або їхні антигени виявляють у 80—90 %, а антитіла — майже у 100 % дорослих осіб на земній кулі, у 10—20 % яких відзначають клінічні прояви. Особливу увагу герпетичним інфекціям медична спільнота приділила в другій половині XX ст. після виявлення ролі герпесвірусів у патології органа зору, ЦНС, можливості виникнення генералізованих форм тощо. За даними ВООЗ, захворювання, спричинені ВПГ, посідають друге місце після грипу і ГРВІ як причина смерті від вірусних інфекцій. Простежується тенденція до неухильного зростання захворюваності на герпетичну інфекцію в людській популяції, чому сприяє значне поширення імуносупресивних й імунодефіцитних станів.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудники належать до родини Herpesviridae. За антигенною структурою ВПГ поділяють на два типи: ВПГ-1 і ВПГ-2. Водночас гомологічність між ними ста-

*Таблиця 1.* **Класифікація герпесвірусних інфекцій**

| Віруси | Первинна інфекція | Реактивація |
|---|---|---|
| | *α-Герпесвіруси* | |
| ГВЛ-1 (HSV-1, або HHV-1) | Гінгівостоматит, кератокон'юнктивіт, пневмонія, менінгоенцефаліт, неонатальна, генітальна герпетична інфекція | Рецидивний орально-лабіальний герпес, аногенітальний герпес, енцефаліт, езофагіт, гепатит, кератокон'юнктивіт |
| ГВЛ-2 (HSV-2, або HHV-2) | Генітально-ректальний, неонатальний герпес, менінгоенцефаліт, поперековий радикуліт, субклінічна інфекція, дисемінований герпес | Генітальний герпес, менінгіт, енцефаліт, хронічний шкірно-слизовий герпес, кератит |
| ГВЛ-3 (VZV, або HHV-3) | Вітряна віспа | Оперізувальний герпес, дисемінована вітряна віспа при імунодефіциті |
| | *β-Герпесвіруси* | |
| ГВЛ-5 (CMV, або HHV-5) | Субклінічна інфекція, мононуклеоз, вади розвитку, генералізовані форми, ураження різних органів і систем, цитомегалія при імунодефіциті | Ретиніт, гепатит, коліт, пневмонія, порушення функції кісткового мозку, цитомегаловірусна інфекція у хворих після трансплантації, нейроінфекція при СНІДі |
| ГВЛ-6 (HHV-6) | Раптова екзантема в дітей (6-а хвороба), патологія сполучної тканини, гематологічні зміни | Гепатит, злоякісні лімфоми, інтерстиційна пневмонія, енцефаломієліт, гістіоцитний некротичний лімфаденіт, імунодефіцит |
| ГВЛ-7 (HHV-7) | Раптова екзантема у дітей | Вторинний імунодефіцит, синдром хронічної втоми |
| | *γ-Герпесвіруси* | |
| ГВЛ-4 (EBV, або HHV-4) | Інфекційний мононуклеоз, енцефаліт новонароджених, лімфоїдна інтерстиційна пневмонія у дітей, В-клітинна лімфопроліферація | Лімфопроліферативний синдром, лімфома Беркітта, назофарингеальний рак, В-клітинна лімфома |
| ГВЛ-8 (HHV-8) | Асоціація з ВІЛ-інфекцією, саркома Капоші | Асоціація із саркомою Капоші, лімфома порожнин тіла, хвороба Кастельмана |

новить 50 %. Вірусний геном упакований в капсид правильної форми, вкритий ліпідовмісною оболонкою із шипоподібними виступами. Нуклеокапсид містить групоспецифічні білки, зовнішня оболонка — типоспецифічні. У разі потрапляння в цитоплазму ураженої клітини вивільняється нуклеокапсид, який занурюється в ядро клітини; тут накопичується ДНК вірусу і синтезуються його білки (структурні та неструктурні). Структурні білки потім мігрують в ядро, де відбувається збирання нуклеокапсиду і згодом накопичуються дозрілі віруси. Цей процес спричинює цитопатичний ефект — виникають гігантські клітини із внутрішньоядерними включеннями. Особливістю ВПГ, як і інших герпесвірусів, є здатність до тривалої латенції.

ВПГ термолабільні, гинуть за температури 50 °С через 30 хв, при 100 °С — через 5 хв. Стійкі до низьких температур, інактивуються під дією УФО, жовчі, органічних жиророзчинників.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є хвора людина або вірусоносій. Епідемічно небезпечними є як хворі під час рецидиву, так і вірусоносії, або хворі під час безсимптомної реактивації герпетичної інфекції.

Механізми передачі ВПГ різноманітні: повітряно-краплинний, контактний (у тому числі статевий), фекально-оральний, рідше вертикальний, гемоконтактний (у тому числі під час трансплантації). Для аерозольної передачі герпетичної інфекції, особливо за наявності ВПГ у слині, потрібний тісний близький контакт, оскільки вірус нестійкий до висихання в навколишньому середовищі. Інфекція швидко передається через шкіру або слизові оболонки, у тому числі й статевим шляхом. Проникнення найчастіше відбувається через мікроушкодження шкіри обличчя в рото-носовій ділянці, кон'юнктиву, слизові оболонки ротової порожнини, статевих органів, шийку матки тощо.

Природна сприйнятливість людей висока, однак частіше спостерігають безсимптомне носійство вірусу або малосимптомний перебіг хвороби. Різні провокувальні чинники (переохолодження, стрес, травма, супутні захворювання, лікування ГКС, імунодепресантами, радіоактивне опромінення, різні імунодефіцитні стани) сприяють постійному збільшенню кількості інфікованих і переходу інфекції з латентного стану в маніфестний. Відзначено конституційну схильність до герпетичної інфекції, що проявляється в постійних рецидивах. Збільшення частоти клінічних проявів характерне в осінньо-зимовий період.

## ПАТОГЕНЕЗ

Хоча ВПГ-інфекція є однією з найбільш вивчених вірусних інфекцій, патогенез персистенції, реактивації та безсимптомного перебігу все ще залишається недостатньо з'ясованим. Згідно з відомою теорією, вірус, що потрапив зовні на шкіру або слизові оболонки при первинній інфекції, сягає нервових закінчень і через ретроградний аксон піднімається до нервових вузлів (гангліїв). Морфологічним елемен-

том герпетичного висипу на шкірі є папули, що згодом перетворюються на везикули до 0,5 см у діаметрі, із серозним або серозно-геморагічним умістом; везикули виникають унаслідок балонної дистрофії; при їх розриві утворюються вологі ерозії, які згодом епітелізуються. Тим часом у гангліях розвивається гострий процес, при якому вірус реплікується у нервових або інших клітинах ганглія. При ураженні ВПГ-1 найчастіше реплікація відбувається в гангліїтрійчастого нерва, при ВПГ-2 — у сакральних гангліях (S2—S5). Потім по еферентних шляхах, представлених периферичними чутливими нервовими закінченнями, активний вірус мігрує, призводячи до дисемінованої шкірної інфекції. Це пояснює факт залучення нових ділянок шкіри і високу частоту появи нових елементів висипу, що розміщені на значній відстані від місця первинної локалізації везикул. Таке явище характерне як для осіб із первинним генітальним герпесом, так і для хворих з оролабіальним герпесом. У цих хворих ВПГ можна виділити з нервової тканини, розташованої далеко від нейронів, що іннервують місце первинного потрапляння вірусу. Інфільтрація ВПГ у прилеглі тканини зумовлює його поширення по слизових оболонках. Ця активна інфекція триває протягом 2—4 тиж.

Потім ВПГ переходить у стан персистенції, яка є причиною латентного перебігу інфекції. Геном ВПГ був ідентифікований у гангліях осіб із рецидивним герпесом у стадії ремісії. За певних умов відбувається активація вірусу, внаслідок чого виникає черговий рецидив. Чинниками, які спричиняють рецидив й ослаблюють напруженість інфекційного імунітету, можуть бути інтеркурентні інфекції, надмірна інсоляція, опромінення, імунодепресія, високі дози ГКС, посилене продукування адреналіну, менструація, механічне подразнення (статевий акт). При дослідженні штамів ВПГ, виділених у хворого з різних місць ураження, встановлена їх ідентичність, однак у разі імунодефіциту ці штами істотно різнилися, що свідчить про роль суперінфекції. У формуванні імунітету проти ВПГ відіграють роль чинники як клітинного, так і гуморального імунітету. В осіб з ослабленим імунітетом (особливо на завершальних стадіях ВІЛ-інфекції) латентна інфекція переходить у маніфестну, яка перебігає значно тяжче, ніж в осіб із нормальною діяльністю імунної системи, — з вираженою вірусемією й утворенням вогнищ некрозу в ЦНС, печінці, надниркових залозах, селезінці, легенях, стравоході, нирках і кістковому мозку. Запальна перифокальна реакція при цьому відсутня.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

На сьогодні єдиної загальноприйнятої клінічної класифікації не розроблено. Згідно з МКХ-10 у розділ I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блок "Вірусні інфекції, які характеризуються ураженням шкіри та слизових оболонок" включено "Інфекції, спричинені вірусом простого герпесу [herpes simplex]" (код B00), серед яких вирізняють такі форми:

- B00.0 Герпетична екзема
- B00.1 Герпетичний везикульозний дерматит
- B00.2 Герпетичний гінгівостоматит і фаринготонзиліт
- B00.3+ Герпетичний менінгіт (G02.0*)
- B00.4+ Герпетичний енцефаліт (G05.1*)
- B00.5 Герпетична хвороба очей
- B00.7 Дисемінована герпетична хвороба
- B00.8 Інші форми герпетичної інфекції, включаючи гепатит і панарицій
- B00.9 Герпетична інфекція, неуточнена

У блок "Інфекції, що передаються переважно статевим шляхом" включена "Аногенітальна герпетична вірусна інфекція [herpes simplex]" (код A60), до складу якої входять:

- A60.0 Герпетичні інфекції статевих органів й сечостатевого тракту
- A60.1 Герпетичні інфекції періанальних шкірних покривів і прямої кишки
- A60.9 Аногенітальна герпетична інфекція, неуточнена

Первинне інфікування відбувається в осіб, які не мають антитіл ані до ВПГ-1, ані до ВПГ-2, при першому контакті людини з цим вірусом. Первинний герпес частіше спостерігається в дітей віком від 6 міс. до 5 років (як правило, це ВПГ-1), коли з крові дитини починають зникати протигерпетичні антитіла, передані трансплацентарно від матері. У 80 % осіб первинне інфікування має безсимптомний характер, проте в окремих випадках може проявлятися клінічно (інтоксикаційний синдром окремо або в поєднанні з локальним ураженням). Інкубаційний період триває від 4 до 12 діб при всіх шляхах зараження.

***Герпетична екзема*** розвивається у хворих із хронічними захворюваннями шкіри, найчастіше з екземою. На тлі вже ураженої шкіри з'являється герпетичний висип (часто з геморагічним умістом), який поєднується із симптомами загальної інтоксикації та регіонарним лімфаденітом.

***Герпетичний везикульозний дерматит*** з ураженням облямівки губ виникає найчастіше. Перед появою висипу спостерігаються відчуття печіння, напруження, біль і гіперемія. Потім виникають пухирці (поодинокі або групові), уміст яких згодом каламутніє. Після розриву пухирців утворюються поверхневі ерозії, які потім вкриваються кіркою. Іноді пухирці підсихають, не розриваючись. Дефекту й рубців у місці ураження не залишається. Герпетичне ураження облямівки губ може поєднуватися з ураженням шкіри ніздрів, де з'являються подібні пухирці. Ураження інших ділянок шкіри виникає в результаті безпосереднього потрапляння вірусу в ушкоджену шкіру (мал. 34). Так, в осіб, які беруть участь у контак-



**Мал. 34.** Простий герпес

тних видах спорту (боротьба, бокс, регбі, футбол тощо), іноді розвиваються ураження, спричинені ВПГ-1, відомі як "герпес гладіаторів", "килимовий герпес", "герпес борців", "віспа сутички", що проявляється пухирцевим ураженням шкіри обличчя, вух чи шиї. Симптоми включають гарячку, головний біль, часто поєднуючись з орофарингеальними ураженнями. Іноді процес охоплює очі й повіки.

***Герпетичний гінгівостоматит*** є найчастішим проявом первинного інфікування. Хвороба починається із загальнотоксичних проявів, на тлі яких на гіперемованій слизовій оболонці ротової порожнини з'являються невеликі прозорі пухирці (від поодиноких до тотального ураження всієї слизової оболонки ротової порожнини і задньої стінки горла). Через 1—3 дні на місці пухирців, що тріскаються, утворюються численні поверхневі ерозії, які зумовлюють печіння і біль. Гарячка може тривати до 1 тиж., ерозії епітелізуються за 1—2 тиж. У дорослих інфекція, спричинена ВПГ-1, зумовлює ***герпетичний фаринготонзиліт*** частіше, ніж ***гінгівостоматит***. Виникають гарячка, нездужання, головний біль, біль у горлі. З'являються пухирці, які швидко тріскаються з утворенням виразкових уражень із сіруватим ексудатом на мигдаликах і задній стінці горла. Поєднання з оролабіальним герпесом відбувається менше ніж у 10 % хворих. Інфекція, спричинена ВПГ-2 внаслідок орогенітального контакту, може зумовлювати такі само симптоми і виникати одночасно з генітальним ураженням.

***Герпетичний менінгіт*** діагностують на тлі герпетичної інфекції іншої локалізації. Перебіг сприятливий, нетяжкий, із невираженими менінгеальними симптомами, можливим головним болем, фотофобією. ***Герпетичний енцефаліт*** у дорослих частіше розвивається на тлі уражень шкіри і слизових оболонок. Розпочинається гостро, раптово, з високої гарячки. З'являються психоемоційні розлади, іноді судоми, вогнищеві неврологічні симптоми, парези і паралічі.

***Герпетична хвороба очей*** може проявлятися фолікулярним кон'юнктивітом, блефаритом, іритом або іридоциклітом, поверхневим деревоподібним кератитом, кератокон'юнктивітом, переднім увеїтом, іноді — виразкою рогівки. У хворих з імунодефіцитом часто виникає хоріоретиніт.

***Дисемінована герпетична хвороба*** є наслідком вірусемії. Герпетичний езофагіт може бути результатом поширення вірусу з ротоглотки або проникнення його в слизову оболонку за ходом блукаючого нерва (у разі реактивації інфекції). З'являються біль за грудниною, дисфагія, зменшується маса тіла. При ендоскопії виявляють запалення слизової оболонки з утворенням поверхневих ерозій переважно в дистальному відділі стравоходу. Герпес новонароджених виникає в результаті внутрішньоутробного інфікування переважно ВПГ-2. Перебігає тяжко з ураженням шкіри, слизових оболонок ротової порожнини, очей і ЦНС, а також внутрішніх органів. У більшості випадків до процесу залучається головний мозок. Генералізована герпетична інфекція може виникати не тільки в немовлят, а й в осіб із вродженими чи набутими імунодефіцитами (хворі на лімфогранульоматоз, гематологічні й онкологічні захворювання, особи, які отримують хіміотерапію, ГКС, імунодепресанти, а також ВІЛ-інфіковані). Хвороба характеризується тяжким перебігом, ураженням багатьох органів і систем: поширені ураження шкіри і слизових оболонок, герпетичний енцефаліт або менінгоенцефаліт, гепатит, іноді пневмонія. Герпес у ВІЛ-інфікованих зазвичай розвивається в результаті активізації до того латентної герпетичної інфекції, при цьому захворювання швидко набуває генералізованого характеру. Ознаками генералізації є поширення вірусу з ротової порожнини на слизову оболонку стравоходу, трахею, бронхи з подальшим розвитком герпетичної пневмонії, а також поява хоріоретиніту, енцефаліту або менінгоенцефаліту. Герпетичний висип локалізується на різних ділянках шкіри, зазвичай не зникає, на місці герпетичних уражень утворюються виразки шкіри. Герпетична інфекція у ВІЛ-інфікованих не має тенденції до самостійного виліковування.

***Герпетичний гепатит*** частіше розвивається в осіб з ослабленим імунітетом при гемоконтактній передачі. Підвищується температура тіла, з'являється жовтяниця, зростають рівень білірубіну й активність АлАТ та АсАТ. Нерідко ознаки гепатиту поєднуються із проявами тромбогеморагічного синдрому.

***Герпетичний панарицій*** трапляється рідко. Частіше уражується один палець у ділянці кінцевої фаланги. Виникають біль, відчуття напруження, гіперемія, потім з'являються пухирці. Характерним є інтоксикаційний синдром.

***Аногенітальна герпетична вірусна інфекція*** – одна з найпоширеніших форм. Первинне інфікування відбувається в період активного статевого життя. Частіше на первинний генітальний герпес хворіють особи віком від 15 до 35 років. Здебільшого інфікувальним агентом виступає ВПГ-2, проте у 25 % випадків генітальний герпес спричинений ВПГ-1, що пояснюють побутовим та орогенітальним шляхами зараження. Первинний генітальний герпес виникає через 1—10 днів після інфікування й відрізняється від наступних рецидивів тяжчим і тривалішим перебігом. Нові везикули можуть утворюватися протягом 2 тиж. від появи перших альтерацій. Ерозії виникають у 1-й тиждень захворювання і зберігаються впродовж 2-го тижня клінічної маніфестації, наприкінці якого починають утворюватися кірки. Процес інкрустації завершується відпаданням кірок на 20—25-й день. Клінічний перебіг первинного генітального герпесу дуже часто супроводжується системними проявами (підвищенням температури тіла, гарячкою, головним болем, нездужанням і болем у м'язах). При локалізації висипу на слизових оболонках реепітелізація закінчується в середньому до 20-ї доби. Упродовж цього періоду відбувається виділення вірусу з вогнища ураження, тому хворі є небезпечним джерелом ВПГ. Герпетичний проктит проявляється болем під час дефекації, тенезмами. Місцево спостерігають гіперемію аногенітальної ділянки з наявністю везикул та ерозій.

## УСКЛАДНЕННЯ

Часто відбувається інфікування ранових поверхонь із розвитком гнійно-запальних процесів, аж до сепсису. Іноді захворювання ускладнюється кахексією, тяжкими неврологічними розладами, мозковою

комою, ДВЗ-синдромом, викиднями і мертвонародженням, погіршанням або втратою зору.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика ґрунтується на сукупності анамнестичних, клінічних (характерний болісний везикульозний висип, різного ступеня вираженості інтоксикаційний синдром із гіпертермією, ураження внутрішніх органів — при імунодефіциті й у немовлят), лабораторних даних.

У загальному аналізі крові іноді виявляють незначну лейкопенію з лімфомоноцитозом. При тяжкому перебігу зменшується кількість тромбоцитів, іноді виникає помірна анемія. ШОЕ збільшується помірно. При герпетичному уретриті можливі мікрогематурія і лейкоцитурія. За наявності менінгеального синдрому тиск спинномозкової рідини підвищується, виникає помірний лімфоцитарний цитоз. При ураженні печінки підвищуються активність амінотрансфераз, рівень білірубіну. Відповідно до локалізації ураження проводять езофаго-, офтальмо-, ларинго-, уроскопію, вагінальне дослідження і залучають фахівців відповідного профілю.

Методи *специфічної діагностики* можна поділити на дві групи: прямі (уможливлюють виявлення вірусів у біологічних рідинах і тканинах) і непрямі (дають змогу зареєструвати специфічну імунну відповідь на інфекцію). До прямих методів діагностики належать: мікроскопія, ПЛР, культуральний метод. Ці методи є високоспецифічними, достовірними, однак високовартісними. До непрямих методів належать РЗК, ІФА з визначенням специфічних IgM та IgG, РІФ, РЛА, визначення антитіл до специфічних антигенів. Методи цієї групи є менш специфічними та вірогідними, однак відносно низьковартісні і можуть використовуватися як скринінгові дослідження. Позитивні результати непрямих методів бажано перевіряти в динаміці з використанням "парних сироваток" і верифікувати прямими методами. Слід пам'ятати, що будь-які лабораторні тести в обов'язковому порядку оцінюють лише з урахуванням клінічних та анамнестичних даних.

## ЛІКУВАННЯ

Хворих із легким неускладненим перебігом лікують у домашніх умовах. Госпіталізації підлягають хворі з тяжкими симптомами герпетичної інфекції. Терапія герпесвірусних інфекцій включає лікування клінічних проявів і протирецидивне лікування. Терапія клінічних проявів полягає в топічному або системному призначенні протигерпетичних хіміопрепаратів: ацикловіру по 0,2 г 5 разів на добу або 0,4 мг 3 рази на добу протягом 10—14 днів, валацикловіру по 0,5—1 г 2 рази на добу протягом 10—14 днів. Одночасно призначають мазь ацикловіру чи пенцикловіру місцево. Фамцикловір по 0,25 г 3 рази на добу або по 0,5 мг 2 рази на добу протягом 10—14 днів показаний переважно при ураженні, спричиненому ВПГ-2. Метою лікування первинного чи рецидивного клінічного прояву є швидке усунення об'єктивних і суб'єктивних симптомів.

Протирецидивне лікування включає кілька підходів:

- тривалі, безперервні курси ацикловіру (супресивна протигерпетична терапія). Ацикловір призначають упродовж місяців і років у підтримувальних дозах (0,8 г на добу);
- імунотерапія протигерпетичними вакцинами (в Україні зареєстрована рідка інактивована культуральна вакцина для профілактики генітального герпесу, що часто рецидивує);
- терапія імуномодулювальними препаратами.
- Патогенетична терапія визначається наявністю, характером і вираженістю порушень на тлі патологічного процесу.

## ПРОГНОЗ

В імунокомпетентних осіб герпетична інфекція частіше перебігає сприятливо, однак із можливими рецидивами. Тяжкий перебіг, який спричинює високу летальність, спостерігається у новонароджених і ВІЛ-інфікованих.

## ПРОФІЛАКТИКА

Хворих із клінічно-маніфестними формами інфекції варто не допускати до роботи з дітьми, особливо новонародженими. З метою профілактики генітального герпесу слід використовувати презервативи. Для зменшення ймовірності зараження новонародженого від матері за наявності у неї генітального герпесу показаний кесарів розтин. Специфічну профілактику не розроблено.

# Вітряна віспа й оперізувальний герпес (хвороби, спричинені герпесвірусом людини 3-го типу)

Вітряна віспа (розмовне "вітрянка", лат. *varicella*, англ. *chickenpox*) — контагіозне вірусне захворювання, яке здебільшого трапляється у дітей і характеризується помірною загальною інтоксикацією, поліморфною екзантемою з переважанням везикул, тривалою персистенцією вірусу у вигляді латентної інфекції, при активації якої перебігає у вигляді оперізувального герпесу.

Оперізувальний герпес (заст. оперізувальний лишай, англ. *herpes zoster*, син. *shingles*) — спорадичне захворювання, яке виникає в результаті активації латентного вірусу вітряної віспи і характеризується запаленням задніх корінців спинного мозку й міжхребцевих гангліїв, а також симптомами загальної інтоксикації і появою везикульозної екзантеми за ходом залучених у процес чутливих нервів.

Незважаючи на відносно легкий перебіг вітряної віспи, в 1 пацієнта із 4000 хворих розвивається енцефаліт. Актуальність проблеми оперізувального герпесу на сучасному етапі зумовлена збільшенням кіль-

кості пацієнтів унаслідок старіння населення і збільшення кількості осіб із клітинною імуносупресією. Частота захворювання серед осіб віком 60—80 років варіює від 5 до 10 випадків на 1000 осіб, а в загальній популяції цей показник становить 1,3—4,8 на 1000 осіб. У 30 % хворих на оперізувальний герпес виникають ускладнення, у 20 % — тривала симптомна постгерпетична невралгія.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник вітряної віспи та оперізувального герпесу (varicella-zoster virus/VZV, ГВЛ-3) належить до роду Varicellovirus, підродини Alphaherpesvirinae, родини Herpesviridae. Цей нестійкий поза організмом людини вірус швидко інактивується дезінфекційними засобами, при висиханні й підвищенні температури понад 60 °С, але добре зберігається за низької температури. Капсид оточений шаром слабо зв'язаних білків, відомих під загальною назвою оболонки. Багато з цих білків відіграють важливу роль в ініціюванні процесу розмноження вірусу в зараженій клітині. Оболонка, у свою чергу, вкрита ліпідним шаром; глікопротеїни, які розташовані зверху ліпідного шару, зумовлюють зовнішній вигляд віріону.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції при вітряній віспі є хворий, який стає небезпечним для оточення наприкінці інкубаційного періоду (за 6—7 год до появи висипу) і аж до 5-ї доби від моменту появи останніх елементів. Особливо небезпечні хворі з наявністю везикул на слизовій оболонці ротової порожнини, які виділяють великі дози вірусу зі слиною. Додатковим джерелом інфекції може бути хворий на оперізувальний герпес, але він виділяє значно менше вірусів. Зрідка від людини можуть заражатися вищі примати; інфекція від них, у свою чергу, може передаватися й людині.

Механізм передачі збудника при вітряній віспі — повітряно-краплинний. Незважаючи на слабку стійкість вірусів у довкіллі, доведена можливість їх поширення з повітря за межі кімнати, де перебуває хворий, через відчинені двері, систему вентиляції тощо. Таким чином ймовірність зараження може поширюватися на весь будинок. Не виключена можливість вертикальної передачі збудників вітряної віспи від матері до плода, що може спричинити вади розвитку, але це трапляється дуже рідко.

Вітряна віспа — типова дитяча інфекція. Новонароджені перших 2 міс. життя мають пасивний материнський імунітет, пізніше вони стають сприйнятливими. Тому максимальна кількість хворих припадає на вікову групу 2—4 роки. Дошкільнята становлять близько 80 % хворих. У старших вікових групах через формування імунного прошарку захворюваність значно знижується. Дорослі частіше хворіють на оперізувальний герпес. Для вітряної віспи характерна осінньо-зимова сезонність, що пояснюється тіснішим контактуванням дітей під час відвідування дитячих і навчальних закладів. Захворюваність найчастіше спорадична. Трапляються спалахи вітряної віспи, зокрема у дитячих дошкільних закладах і лікарнях. Після перенесеної інфекції формується тривалий імунітет. Повторні захворювання трапляються рідко.

Ослаблення вірусоспецифічного клітинно-опосередкованого імунітету, яке спостерігається в результаті старіння або під час розвитку захворювань, що спричинюють імуносупресію, у разі використання імуносупресивних лікарських речовин підвищує ризик розвитку оперізувального герпесу. Тому хворіють здебільшого особи похилого і старечого віку. Поштовхом для виникнення оперізувального герпесу в такому випадку може бути й контакт із хворим на вітряну віспу. Значно вищими є показники захворюваності на оперізувальний герпес серед осіб з імунодефіцитними станами, перш за все ВІЛ-інфікованих. Існує думка, що герпесвірусна інфекція слугує кофактором ВІЛ-інфекції, оскільки збільшує чутливість до ВІЛ серонегативних осіб.

Після первинної інфекції формується стійкий нестерильний імунітет.

## ПАТОГЕНЕЗ

Первинна VZV-інфекція проявляється у вигляді вітряної віспи, при цьому вхідними воротами інфекції є слизові оболонки верхніх дихальних шляхів, де відбуваються реплікація та первинне накопичення вірусу. Потім по лімфатичних шляхах вірус проникає в кров. Наявність вірусемії доведена виділенням вірусу з крові, а також розвитком генералізованої екзантеми (по всьому тілу). Після вщухання гострих симптомів первинної інфекції вірус латентно зберігається в організмі. Подальша реактивація латентного VZV у гангліях призводить до появи локалізованого шкірного висипу, який називають оперізувальним герпесом. Характерно, що в разі активації інфекції, яка виникає при ослабленні імунітету, у процес може залучатися не тільки шкіра, а й ЦНС і внутрішні органи.

Морфологічно внаслідок розширення судин на шкірі спочатку з'являються дрібні плями, потім розвивається серозний набряк шкіри й утворюються папули. Далі при відшаруванні епідермісу утворюються везикули (пухирці із серозним умістом), при їх нагноєнні — пустули, при підсиханні — кірочки.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 у розділі I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Вірусні інфекції, які характеризуються ураженнями шкіри та слизових оболонок" вирізняють "Вітряну віспу [varicella]" (код B01), в якій додатково виділяють такі форми:

B01.0 Вітряна віспа з менінгітом
B01.1 Вітряна віспа з енцефалітом
B01.2 Вітряна віспа з пневмонією
B01.8 Вітряна віспа з іншими ускладненнями
B01.9 Вітряна віспа без ускладнень

У розділі XVI "Певні розлади, характерні для перинатального періоду", блоці "Інфекції перинатального періоду" виділяють "Інші вроджені вірусні хвороби" (код P35.8), куди саме рекомендують включати вроджену вітряну віспу.

Також у розділі I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Вірусні інфекції, які характеризу-

ються ураженнями шкіри та слизових оболонок" вирізняють "Оперізувальний герпес [herpes zoster]" (код B02), в якому додатково виділяють:

- B02.0 Оперізувальний герпес із енцефалітом
- B02.1 Оперізувальний герпес із менінгітом
- B02.2 Оперізувальний герпес із іншими ускладненнями з боку нервової системи
- B02.3 Оперізувальний герпес із очними ускладненнями
- B02.7 Дисемінований оперізувальний герпес
- B02.8 Оперізувальний герпес з іншими ускладненнями
- B02.9 Оперізувальний герпес без ускладнень

*Залежно від ураження того чи іншого ганглія* клінічно також виділяють гангліошкірний, вушний, очний, гангренозний (некротичний) оперізувальний герпес, з ураженням вегетативних гангліїв.

Інкубаційний період при ***вітряній віспі*** триває 11—21 день, найчастіше — 14 днів. Продромальні ознаки у дітей або відсутні, або проявляються незначними симптомами загальної інтоксикації (нездужання, втрата апетиту, субфебрильна температура тіла тощо). У дорослих часто спостерігають сильніші й триваліші прояви інтоксикаційного синдрому. На тлі цього на шкірі обличчя, волосистої частини голови, тулуба й кінцівок з'являється висип; при вираженій інтенсивності його елементи можна виявити на долонях і підошвах. Пройшовши стадії плями і дрібної папули, вони швидко перетворюються на характерні для вітряної віспи елементи — везикули. Деякі плями зникають, папули розсмоктуються, не доходячи до стадії везикули. Везикули при вітряній віспі мають круглу або овальну форму й різні розміри, розміщуються на неінфільтрованій основі; їхня стінка напружена, блискуча, уміст прозорий. Навколо везикули є вузька зона гіперемії. При проколюванні везикула спорожнюється завдяки своїй однокамерності. Розриву везикул сприяє свербіж, що часто супроводжує висип. Окремі везикули мають пупкоподібні втиснення. Везикули швидко підсихають (при цьому їхній уміст каламутніє через випадання фібрину) і через 1—3 дні утворюються бурі кірочки, які відпадають за 1—3 тиж. Оскільки при вітряній віспі висип з'являється протягом кількох днів хвилеподібно, тому характерною ознакою захворювання є поліморфність висипу — на певній ділянці шкіри можна виявити елементи, що перебувають на різних стадіях розвитку (мал. 35). У деяких хворих висип одночасно виникає на слизових оболонках ротової порожнини, ротоглотки, на статевих органах та інших ділянках тіла. Це енантема, характерним елементом якої, як і на шкірі, є пухирець. Енантема може передувати висипу на шкірі. Пухирців на слизових оболонках зазвичай мало. Вони нестійкі, швидко тріскаються й утворюють поверхневі ерозії, які через кілька днів епітелізуються.



**Мал. 35.** Вітряна віспа

За легкого перебігу температура тіла підвищується до 37,5—38 °С, симптоми інтоксикації майже відсутні, висип нерясний. За середнього ступеня тяжкості температура тіла підвищується до 39 °С, симптоми інтоксикації виражені помірно, висип рясний, у тому числі й на слизових оболонках. За тяжкого перебігу температура тіла висока (39,5—40 °С), висип дуже рясний, елементи великі, "застиглі" в одній стадії розвитку. На висоті захворювання при цьому можливий нейротоксикоз із судомним синдромом і проявами ННГМ. Одночасно з підсиханням елементів висипу температура тіла знижується і поліпшується загальний стан хворого. У разі виникнення ускладнень прояви вітряної віспи мають свої особливості. Для менінгіту характерні серозні зміни у спинномозковій рідині з помірним цитозом і відносно швидким зворотним розвитком. Енцефаліт перебігає з вогнищевими симптомами ураження ЦНС, парезами, вираженим ННГМ. При вітряній віспі у маленьких дітей пневмонія часто має безпосередньо вірусний характер, у певній кількості випадків у дорослих приєднується бактерійна мікрофлора.

В ослаблених дітей раннього віку, особливо на тлі інших інфекційних захворювань, а також у дорослих осіб з імунодефіцитними станами хвороба може набути злоякісного характеру. При цьому спостерігають такі види висипу:

- пустульозний, коли везикули перетворюються на пустули і хвороба нагадує натуральну віспу;
- бульозний, коли з'являються великі пухирі (діаметром до 2—3 см) із серозним і каламутним умістом;
- геморагічний із кров'янистим умістом пухирців і петехіями на шкірі, із тромбоцитопенічною пурпурою;
- гангренозний, який характеризується змертвінням шкіри навколо пухирців й утворенням трофічних виразок.

Ці прояви захворювання погіршують прогноз. Атипова, або рудиментарна, вітряна віспа зазвичай трапляється в осіб, яким в інкубаційний період ввели імуноглобулін. Вона характеризується появою розеольозно-папульозного висипу з окремими недорозвиненими, ледь помітними пухирцями, температура тіла нормальна. Загальний стан не порушується.

Генералізована, або вісцеральна, вітряна віспа частіше трапляється в новонароджених, а також у тих осіб, які отримують ГКС. Вона проявляться гарячкою, тяжкою інтоксикацією та ураженням внутрішніх органів: печінки, легень, нирок тощо. Перебіг дуже тяжкий і досить часто з летальним наслідком.

Симптоми ***оперізувального герпесу*** залежать від клінічної форми. *Гангліошкірний оперізувальний герпес* є найпоширенішим. Починається гостро; за кілька днів до появи висипу хворі відзначають швидку втомлюваність, головний біль, свербіж, гіперестезію або парестезію, сильний пекучий біль у місці появи виси-



**Мал. 36.** **Оперізувальний герпес**

пу. Далі підвищується температура тіла і з'являється еритема. На місці еритеми виникає група папул, які перетворюються на пухирці й пухирі, що зливаються між собою. Висип, як правило, однобічний (мал. 36). Двобічне ураження підозріле на наявність простого герпесу. Уміст пухирів може каламутніти внаслідок випадання фібрину, потрапляння піогенної мікрофлори, і тоді вони перетворюються на пустули. Процес завершується утворенням кірок, після відпадання яких залишаються рубці. З появою висипу біль за ходом нервів посилюється, іноді стає нестерпним і може утримуватися місяцями після зникнення елементів.

За локалізацією патологічного процесу розрізняють спінальний і черепно-мозковий оперізувальний герпес. *Спінальний герпес* поділяють на шийний, грудний чи попереково-крижовий. При грудній локалізації разом із загальноінфекційними симптомами спостерігають висип і сильний біль за ходом міжреберних нервів, який може імітувати ІХС. При шийній локалізації герпетичний висип виникає на голові. При нижньошийній і верхньогрудній локалізації характерний симптом Стейнброккера: пекучий біль у кисті, який поширюється на всю уражену кінцівку й супроводжується набряком і трофічними змінами. При поперековій локалізації висип з'являється на шкірі попереково ділянки, сідниць і нижньої кінцівки. У випадку черепно-мозкових гангліонітів патологічний процес може локалізуватись у трійчастому вузлі (*оперізувальний герпес з очними ускладненнями*) або колінцевому вузлі (*вушний оперізувальний герпес*).

*Оперізувальний герпес з енцефалітом* чи *менінгітом* трапляється відносно рідко, однак характеризується тяжким перебігом і високою летальністю. Розпочинається з гангліошкірних проявів із подальшим приєднанням симптомів менінгоенцефаліту (атаксія, галюцинації, геміплегія, менінгеальні симптоми, кома). Усі вищенаведені локалізації можуть супроводжуватися ураженням вегетативних гангліїв із *розвитком інших ускладнень* як *з боку нервової системи*, так й *інших органів* (вазомоторні розлади, синдром Горнера, затримка сечі, порушення випорожнень).

При тяжкому перебігу хвороби пухирі наповнюються геморагічним умістом, а згодом розвивається глибокий некроз шкіри й утворюються рубці з пігментацією (гангренозний або некротичний оперізувальний герпес). Це частіше спостерігають в осіб, які тривалий час отримували ГКС, рентгенотерапію, мають імунодефіцитний стан. Для *дисемінованого оперізувального герпесу* характерний початок як при звичайному ураженні за ходом певного нерва і ганглія з подальшим поширенням процесу (у тому числі висипу) по всьому тілу.

Трапляється оперізувальний герпес без висипу. Однією із провідних ознак захворювання є больовий синдром. Біль зазвичай має інтенсивний пекучий характер, зона його поширення відповідає корінцям ураженого ганглія. Больовий синдром посилюється вночі та внаслідок різноманітних подразнень, часто супроводжується вегетосудинною дистонією за гіпертонічним типом.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення вітряної віспи можуть бути специфічними (зумовлені вірусом) і виникати внаслідок приєднання бактерійної інфекції. Найчастіше розвиваються запалення верхніх дихальних шляхів (ларинготрахеобронхіт, пневмонія), ураження нервової системи (енцефаліт, менінгоенцефаліт, мієліт, параліч лицевого нерва), бульозна стрептодермія, флегмона, абсцес, імпетиго, лімфаденіт, стоматит, кон'юнктивіт, кератит, сепсис.

Ускладнення оперізувального герпесу: кровотеча, гангрена, менінгоенцефаліт, порушення мозкового кровообігу, втрата зору, глаукома, синдром Рамзая Ганта (поєднання вушного оперізувального герпесу із порушенням слуху, ністагмом, паралічем лицевого нерва, змінами смакових відчуттів), парези та ін. Постгерпетична невралгія, наявна після регресу висипу більше ніж у 50 % нелікованих пацієнтів, є основним ускладненням у старшому віці.

У більшості випадків прогноз захворювання сприятливий. При появі тяжких ускладнень і в осіб із вираженим імунодефіцитом прогноз несприятливий.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика зазвичай ґрунтується на сукупності анамнестичних, клінічних (характерний везикульозний висип з відповідною локалізацією [при вітряній віспі — по всьому тілу, при оперізувальному герпесі — за ходом нервових волокон із вираженим больовим синдромом], прояви загальної інтоксикації, гарячка, можливе ураження внутрішніх органів (печінки, нирок, мозку) частіше в імуноскомпрометованих осіб) і лабораторних даних. Діагностика вітряної віспи та оперізувального герпесу при типових проявах нескладна. Значні труднощі виникають при генералізації процесу, ураженні ЦНС тощо.

У загальному аналізі крові часом виявляють незначну лейкопенію з лімфомоноцитозом. При тяжкому перебігу виникає тромбоцитопенія, іноді — анемія. При менінгеальному синдромі характерне підвищення тиску спинномозкової рідини та лімфоцитарний цитоз.

*Специфічна діагностика.* Найбільш специфічними і достовірними є мікроскопія вмісту везикул (тільця Арагао), ІФА, ПЛР, культуральний метод. РЗК, РІФ, РЛА менш специфічні й чутливі, тому їх позитивні результати слід перевіряти в динаміці з використанням парних сироваток.

### ЛІКУВАННЯ

Хворих із легким неускладненим перебігом вітряної віспи лікують переважно в домашніх умовах. Анілінові барвники використовувати не рекомендують через можливість гострого анілінового отруєння внаслідок підвищеного всмоктування через ушкоджену шкіру. При задовільному загальному стані можна використовувати хвойні ванни для усунення свербежу. Призначають також антигістамінні засоби, мазі з карбонатом цинку. Вогнища на слизових оболонках змочують розчином лейкоцитарного інтерферону, пізніше змащують обліпиховою чи шипшиновою олією. При вираженій інтоксикації проводять детоксикаційну терапію. У імуноскомпрометованих хворих із ризиком тяжкого перебігу і приєднання ускладнень використовують ацикловір, як при лікуванні простого герпесу.

При оперізувальному герпесі обов'язково призначають ацикловір, валацикловір і фамцикловір. Раннє застосування цих препаратів, не пізніше ніж через 72 год від початку хвороби, зменшує гострий біль, тривалість існування елементів висипу на шкірі, сприяє згасанню висипу, запобігає дисемінації VHZ на інші частини тіла, розвитку постгерпетичної невралгії, а також поліпшує якість життя хворих. Ацикловір застосовують внутрішньовенно (добову дозу 0,015—0,03 г/кг поділяють на 3 разові дози і вводять у 150 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) або призначають у таблетках по 0,8 г (для дорослих) 5 разів на добу. Рекомендується змащувати місця ураження маззю ацикловіру. Курс лікування становить 5 днів. В осіб віком понад 50 років при високому рівні загрози виникнення постгерпетичної невралгії можна застосовувати ГКС коротким курсом у помірних дозах у поєднанні з ацикловіром. Для усунення больового синдрому при оперізувальному герпесі використовують анальгетики (при вираженому болю — іноді навіть наркотичні), лідокаїнові блокади, мазі з капсаїцином, габапентин, амітриптилін. Якщо приєдналася бактерійна інфекція, показана антибіотикотерапія.

### ПРОФІЛАКТИКА

*Неспецифічна профілактика.* Протиепідемічні заходи, спрямовані на нейтралізацію джерела збудника в осередку вітряної віспи, такі:

- виявлення й ізоляція хворих (удома або за показаннями у стаціонарі);
- ізоляцію припиняють лише через 9 днів від початку захворювання (після відпадання кірок або через 5 діб від моменту появи останнього елементу висипу);
- з метою розриву механізму передачі здійснюють часте провітрювання і вологе прибирання приміщення, де перебувають хворі.

Найважливішим профілактичним заходом є недопущення контакту з хворими на вітряну віспу або оперізувальний герпес. Хворих на оперізувальний герпес необхідно ізолювати від дітей, які не хворіли на вітряну віспу.

*Специфічну профілактику* проводять живими вакцинами з ослабленим вірусом вітряної віспи, що рекомендовані для імунізації дітей раннього віку. Ці самі вакцини в США рекомендують застосовувати в осіб похилого віку з метою профілактики оперізувального герпесу і постгерпетичної невралгії.

## Інфекція, спричинена вірусом Епштейна—Барр (герпесвірусом людини 4-го типу)

Інфекція, спричинена вірусом Епштейна — Барр (ВЕБ-інфекція, англ. *VEB-infection*) — поширене герпесвірусне захворювання, що найчастіше перебігає у вигляді інфекційного мононуклеозу, але може супроводжуватися іншими проявами внаслідок пригнічення імунної системи (хронічний перебіг), асоціюється з низкою онкологічних (назофарингеальна карцинома), переважно лімфопроліферативних захворювань (лімфома Беркітта), а також з автоімунною патологією.

За останні 10 років інфікованість населення ВЕБ у світі збільшилася в декілька разів і варіює від 90 до 100 %. Епідеміологічними дослідженнями доведено, що до досягнення повноліття близько 90 % осіб інфікуються ВЕБ.

### ЕТІОЛОГІЯ

ВЕБ — В-лімфотропний вірус людини, що належить до роду Lymphocryptovirus, підродини Gammaherpesvirinae, родини Herpesviridae. Має виражені онкогенні властивості та проявляє тропізм до В- і Т-лімфоцитів. Вірус містить специфічні антигени: капсидний, ядерний, ранній, мембранний. Час появи і біологічна значущість цих антигенів неоднакові. Знання термінів появи різних антигенів й ідентифікація антитіл до них дають можливість діагностувати той чи інший клінічний варіант перебігу ВЕБ-інфекції. Вірус також має спільні антигени із іншими герпесвірусами; чутливий до дії діетилового ефіру.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є хворі, у тому числі зі стертим перебігом. Вірус виділяється з носоглотковим слизом, слиною. Виділення ВЕБ іноді триває протягом 18 міс. від початку хвороби.

Механізм передачі інфекції — повітряно-краплинний. Через відсутність кашлю і нежитю ВЕБ виділяється неінтенсивно, на невелику відстань від хворого, тому для зараження потрібний тривалий контакт. Французькі лікарі дали цій інфекції назву "хвороба женихів і поцілунків". Діти нерідко заражаються ВЕБ через іграшки, забруднені слиною хворої дитини або вірусоносія. У поширенні інфекції має значення спільне користування хворими і здоровими людьми посудом, білизною. Можливі також гемоконтактний і статевий шляхи передачі інфекції. Описані випадки вертикальної передачі ВЕБ від матері до плода дають

змогу припустити, що цей вірус може бути причиною внутрішньоутробних аномалій.

Перше інфікування вірусом залежить від соціальних умов. У країнах, які розвиваються, або в соціально несприятливих родинах інфікування дітей відбувається здебільшого до 3 років. У розвинених країнах максимум зараження припадає на вік 15—18 років. Більшість маніфестних уражень при ВЕБ-інфекції реєструють в осіб чоловічої статі. А от реактивація інфекції може відбуватися в будь-якому віці; її зумовлюють фактори зниження загального та місцевого імунітету.

Імунітет при інфекційному мононуклеозі стійкий, реінфекція зумовлює лише підвищення титру антитіл.

## ПАТОГЕНЕЗ

ВЕБ проникає в епітеліальні клітини, В-лімфоїдну тканину ротоглотки, а потім поширюється по всій лімфатичній системі організму. Під час первинного інфікування у процес залучається близько 20 % циркулюючих В-лімфоцитів. Після зараження ВЕБ реплікація його в організмі людини і формування імунної відповіді можуть перебігати безсимптомно чи проявлятися помірними катаральними симптомами з боку верхніх дихальних шляхів. При потраплянні великої кількості інфекта і ослабленні імунної системи у пацієнта може розвинутися клінічна картина інфекційного мононуклеозу. Цитотоксична відповідь натуральних кілерів і цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8 призводить до загибелі інфікованих В-лімфоцитів, що супроводжується збільшенням кількості атипових лімфоцитів (мононуклеарів). На цьому етапі з'являються багато гетерофільних антитіл, що не відбувається в разі іншої етіології інфекційного мононуклеозу і в хронічній стадії. У генезі гострих проявів певне значення має приєднання вторинної бактерійної мікрофлори, особливо в ротоглотці. На 1-му тижні хвороби з'являються антитіла до структурних білків ВЕБ, що разом з клітинними реакціями призводять до звільнення від вірусу. Але неефективність Т-клітинної відповіді може спричинити надмірну і неконтрольовану В-клітинну й епітеліоїдну проліферацію, що призводить до злоякісних новоутворень. В інших випадках не відбувається повної елімінації ВЕБ з організму, він тривалий час персистує у В-лімфоцитах, використовуючи лише 10 % своєї антигенної активності для підтримання персистенції, а за певних умов здатний реактивуватися з появою тих чи інших симптомів. Іноді тривала персистенція вірусу призводить до неадекватної імунної стимуляції, що спричиняє розвиток автоімунних хвороб.

Існують певні особливості відповіді організму людини на ВЕБ-інфікування. Так, у Східній і Центральній Африці переважає розвиток лімфоми Беркітта, в окремих регіонах Східної Азії — назофарингеальної карциноми. Поки це є непоясненим фактом.

Морфологічно в гострий період захворювання при біопсії лімфатичних вузлів визначають проліферацію ретикулярної і лімфоїдної тканини з утворенням мононуклеарів великих розмірів, порушення кровотоку. Одночасно виявляють гіперплазію клітин Купффера, а в деяких випадках — вогнищеві й поширені некрози. Такі само гістологічні зміни відзначають у мигдаликах і паратонзилярній тканині. У селезінці виявляють гіперплазію фолікулів, набряк та інфільтрацію її капсули мононуклеарами. При тяжких формах захворювання в гепатоцитах центральних зон часточок відкладається жовчний пігмент. Мононуклеари із широкою протоплазмою виявляють у легенях, селезінці, нирках, ЦНС.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 у різних розділах виділяють такі нозологічні форми, які спричиняє ВЕБ-інфекція:

- B27.0 Гаммагерпесвірусний інфекційний мононуклеоз
- D82.3 Імунодефіцит унаслідок спадкової дефектної відповіді на ВЕБ (лімфопроліферативна хвороба, пов'язана з Х-хромосомою)
- C83.7 Лімфома Беркітта
- C11 Злоякісна назофарингеальна пухлина

Узагалі, із ВЕБ нині асоціюють багато синдромів і хвороб. Зокрема є підстави вважати доведеним зв'язок ВЕБ із розвитком хвороби Ходжкіна, деяких неходжкінських лімфом, синдрому хронічної втоми, синдрому Стівенса—Джонсона, розсіяного склерозу, волосистої лейкоплакії язика тощо. На сьогодні загальноприйнятої клінічної класифікації ВЕБ-інфекції не існує. Виділяють первинну (гострий інфекційний процес — інфекційний мононуклеоз) і хронічну ВЕБ-інфекцію.

Інкубаційний період при ***інфекційному мононуклеозі*** варіює в межах 6—40 днів. Іноді хвороба починається із продромального періоду тривалістю 2—3 дні, під час якого з'являються помірна втома, маловідчутна млявість, незначне зниження апетиту. У типових випадках початок хвороби гострий, температура тіла підвищується до 38—39 °С. Хворі скаржаться на помірний головний біль, закладення носа, неприємні відчуття у горлі під час ковтання, пітливість. Узагалі, при інфекційному мононуклеозі вираженість інтоксикації значно менша, ніж це буває при гарячці іншої етіології.

Уже в перші 3—5 днів з'являються гострий тонзиліт, збільшення лімфатичних вузлів, печінки і селезінки. Гарячка при інфекційному мононуклеозі може бути постійною, ремітивною або неправильного типу, іноді — хвилеподібною. Тривалість гарячкового періоду становить від 4—5 днів до 2—4 тиж. і довше.

Лімфаденопатія — найбільш сталий прояв хвороби. Насамперед збільшуються шийні лімфатичні вузли, особливо розташовані вздовж заднього краю груднинно-ключично-соскоподібного м'яза, під кутом нижньої щелепи (мал. 37). Збільшення цих вузлів помітне на відстані при повертанні голови вбік. Іноді лімфатичні вузли мають вигляд ланцюжка або пакета і часто симетрично розташовані, діаметр їх може сягати 1—3 см. Вони еластичні, помірно чутливі на дотик, не спаяні між собою, рухомі, шкіра над ними не змінена. Одночасно можуть (не завжди) збільшуватися пахвові й пахвинні лімфатичні вузли, рідше — бронхолегеневі, середостінні й брижові. З'являється певне утруднення носового дихання, може дещо змінюватися голос. Однак, незважаючи на це, виділення з носа в гострий період хвороби майже від-



**Мал. 37.** **Лімфаденопатія при інфекційному мононуклеозі**

сутні, тому що при інфекційному мононуклеозі розвивається задній риніт — уражується слизова оболонка нижньої носової раковини, входу в носоглотку.

Одночасно з лімфоаденопатією з'являються симптоми гострого тонзиліту і фарингіту. Зміни на мигдаликах можуть бути катаральними, фолікулярними, лакунарними, виразково-некротичними, іноді з утворенням перламутрово-білого або кремового нальоту, а в низці випадків — м'яких фібринових плівок, які певною мірою нагадують дифтерійні. Такі нальоти зрідка можуть навіть поширюватися за межі мигдаликів, що супроводжується посиленням гарячки або її наростанням після попереднього зниження температури тіла. Трапляються випадки інфекційного мононуклеозу без ознак вираженого тонзиліту.

Збільшення печінки і селезінки — один із постійних симптомів інфекційного мононуклеозу. У більшості хворих збільшення селезінки виявляють уже з перших днів хвороби; вона порівняно м'якої консистенції, сягає максимального розміру на 4—10-й день хвороби. Нормалізація її розмірів відбувається не раніше 2—3-го тижня хвороби, після нормалізації розмірів печінки. Печінка максимально збільшується також на 4—10-й день хвороби. У деяких випадках збільшення печінки може супроводжуватися незначним порушенням її функції, помірною жовтяницею.

У 5—25 % хворих на інфекційний мононуклеоз з'являється висип, який може бути макулярним, макулопапульозним, уртикарним, геморагічним. Терміни появи висипу різні, утримується він протягом 1—3 днів і безслідно зникає. Часто він розвивається в разі призначення амінопеніцилінів (ампіциліну, амоксициліну) і є імуноалергійною реакцією.

До атипового перебігу інфекційного мононуклеозу належать випадки захворювання, коли з'являються лише деякі типові симптоми (наприклад, поліаденіт) або найбільше виражені ознаки, які не є типовими, — екзантема, жовтяниця, симптоми ураження нервової системи тощо. Спостерігається стертий, безсимптомний перебіг хвороби.

Після первинної ВЕБ-інфекції часто виявляють персистенцію вірусу в організмі. Вона може клінічно не проявлятися (безсимптомне вірусоносійство або латентна ВЕБ-інфекція). Проте можлива реактивація ВЕБ-інфекції, що призводить до розвитку хронічно-рецидивного варіанта перебігу з ураженням ЦНС, міокарда, нирок тощо і різних лімфопроліферативних розладів. В осіб із вираженою імунною недостатністю можливий розвиток генералізованого перебігу ВЕБ-інфекції з ураженням центральної та периферичної нервової системи у вигляді менінгіту, енцефаліту, поліорадикулоневриту.

Для імунодефіциту внаслідок ***дефектної спадкової відповіді*** (лімфопроліферативна хвороба, пов'язана з Х-хромосомою, хвороба Дункана, синдром Партіло) у хлопчиків характерна неадекватна відповідь на ВЕБ через ті чи інші мутації в Х-хромосомі. Прогноз несприятливий через виникнення тяжкого гепатиту, гострої недостатності кісткового мозку, швидкоплинних неходжкінських лімфом.

***Лімфома Беркітта*** — це неходжкінська лімфома дуже високого ступеня злоякісності, що розвивається з В-лімфоцитів і має тенденцію поширюватися за межі лімфатичної системи (у кістковий мозок, кров, хребтовий стовп). Лімфома Беркітта може розвиватися в будь-якому віці, але найбільше поширена вона у дітей і осіб молодого віку, особливо чоловіків. Нерідко пухлина розвивається у хворих на ВІЛ-інфекцію. Клітини лімфоми здатні накопичуватися у великій кількості в лімфатичних вузлах та органах черевної порожнини, що зумовлює їх збільшення. Вони можуть проникати в тонку кишку, спричинюючи кишкову непрохідність або кровотечу. Іноді виникає набряк шиї і щелепи, який може бути дуже болючим. Без лікування лімфома Беркітта швидко прогресує і призводить до смерті.

***Назофарингеальна карцинома*** — пухлина, яка розвивається у верхній частині горла і значно відрізняється від інших типів пухлин голови та шиї за своїм розвитком, причинами, клінічним перебігом і лікувальною тактикою.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення інфекційного мононуклеозу різноманітні: розрив селезінки, менінгіт, енцефаліт, синдром Гієна—Барре, паралічі, поперечний мієліт, гемолітична анемія, гіпотромбоцитарні кровотечі, фаринготрахеальна обструкція, увеїт, міокардит, перикардит. Хронічна ВЕБ-інфекція частіше ускладнюється в імуноскомпрометованих осіб розвитком ГДН, кровотечами, ураженням ЦНС і злоякісними новоутвореннями.

У цілому при інфекційному мононуклеозі прогноз сприятливий, при інших формах ВЕБ-інфекції, хронічному перебігу — несприятливий.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика грунтується на сукупності анамнестичних, клінічних (інтоксикаційний синдром із гарячкою, гострий тонзиліт, збільшення лімфатичних вузлів, утруднення носового дихання, збільшення печінки і селезінки) і лабораторних даних.

У загальному аналізі крові хворих на інфекційний мононуклеоз зміни є досить характерними. Лейкопенія, яка може з'являтись у перші 2 дні хвороби, змінюється лейкоцитозом зі значним збільшенням кількості одноядерних клітин — лімфоцитів, моноцитів. Зменшується вміст сегментоядерних нейтрофілів, при цьому кількість паличкоядерних навіть трохи збільшується. ШОЕ збільшується незначно. Найхарактернішою особливістю є наявність атипових мононуклеарів (старі назви: моноцитоподібні лімфоци-

ти, віроцити, клітини Дауні) — зрілих одноядерних клітин, які мають велике губчасте ядро, асиметрично розташоване в клітині. Протоплазма клітин широка, базофільна, містить ніжну азурофільну зернистість. Між ядром і цитоплазмою нерідко з'являється поясок просвітлення. Кількість атипових мононуклеарів може сягати 20 % усіх лейкоцитів і більше. Вони з'являються на 2—3-й день хвороби і спостерігаються у крові протягом 3—4 тиж., іноді до 2 міс. і довше. При ураженні печінки помірно підвищуються активність АлАТ і АсАТ, рівень білірубіну.

*Специфічна діагностика.* Поліморфізм клінічних проявів, а також залучення до патологічного процесу імунної системи зумовлюють необхідність специфічного підтвердження діагнозу. Виявлення в сироватці крові гетерофільних антитіл до еритроцитів різних тварин (барана, бика, коня тощо) при інфекційному мононуклеозі нині майже не застосовують через певні технічні проблеми і відносну неспецифічність. Методом вибору є ІФА, який дає змогу виявити антитіла різних класів. Титри антитіл до раннього антигену підвищуються протягом 3—4 тиж., а потім за 3—4 міс. швидко знижуються до рівня, що не визначається. IgM до капсидного антигену зазвичай утворюються одночасно з появою перших клінічних симптомів, сягають максимуму через 2—3 тиж., зникають протягом 3—4 міс. Титр IgG до капсидного антигену також підвищується незабаром після появи симптомів і сягає максимуму через 2—3 міс., надалі антитіла зберігаються протягом життя. Антитіла до ядерного антигену починають з'являтися в період реконвалесценції та зберігаються протягом усього життя. Також активно використовують ПЛР.

### ЛІКУВАННЯ

При інфекційному мононуклеозі противірусне лікування часто не потрібне. Препарати ацикловіру ефекту не дають. У тяжких випадках показане застосування короткого курсу ГКС, наприклад, преднізолону в дозі 0,001 г/кг на добу протягом 5—7 днів. Рекомендовані гіпосенсибілізувальні та симптоматичні засоби. У разі приєднання вторинної бактерійної інфекції призначають антибактерійні препарати у вікових дозах, за винятком амінопеніцилінів.

Серед етіотропних засобів лікування хронічної активної ВЕБ-інфекції в стадії реактивації застосовують ацикловір, ганцикловір. Однак ці препарати не дають ефекту при латентному перебігу захворювання. Ацикловір призначають так само, як при оперізувальному герпесі. Ганцикловір уводять внутрішньовенно в дозі 0,005—0,015 г/кг 3 рази на добу протягом 10—15 днів. Курс може бути подовжений до 21 дня. Підтримувальна доза становить 0,005 г/кг на добу. Препарат у такій дозі вводять протягом тривалого часу для профілактики рецидивів захворювання. Для підтримувальної терапії можна використовувати ганцикловір у таблетках по 1 г 3 рази на добу. У лікуванні хронічної активної ВЕБ-інфекції використовують препарати α-інтерферону. Рекомбінантний інтерферон призначають у дозах із розрахунку 1 млн МО на 1 м$^2$ площі тіла. Кратність уведення препарату становить 2 рази на добу з інтервалом 12 год. Тривалість курсу лікування: при дозі 1—3 млн МО 2 рази на добу — щоденно протягом 1-го тижня, потім 3 рази на тиждень протягом 3—6 міс. При тяжких формах ВЕБ-інфекції застосовують нормальний людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення в разовій дозі 3—4 мл/кг на добу (0,15—0,2 г/кг на добу), від 1 до 5 ін'єкцій на курс лікування. Курсова доза не повинна перевищувати 2 г на 1 кг маси тіла.

Лімфома Беркітта високочутлива до різних видів цитостатичної терапії. Ефективним є лікування циклофосфаном, який уводять внутрішньовенно в дозі 0,03—0,04 г/кг одноразово, якщо захворювання діагностовано в ранні терміни, або 2 рази з інтервалом 10—14 днів. У разі поширення процесу на оболони та речовину спинного і головного мозку інтралюмбально вводять метотрексат у дозі 0,005 г із подальшим її підвищенням.

### ПРОФІЛАКТИКА

Хворих у гострий період хвороби ізолюють (удома або в інфекційному відділенні). Госпіталізація при легких і неускладнених формах необов'язкова. Хворого забезпечують окремим посудом і предметами догляду. Медичне спостереження за контактними в осередку інфекції проводяться протягом 20 днів з метою виявити хворих з атиповими і стертими формами. Специфічну профілактику не розроблено.

## Цитомегаловірусна інфекція (хвороба, спричинена герпесвірусом людини 5-го типу)

Цитомегаловірусна інфекція (іноді "цитомегаловірусна хвороба", англ. *Cytomegaloviral infection/disease*) — поширена вірусна хвороба, спричинювана ЦМВ, яка характеризується різноманітними проявами — від безсимптомного перебігу до тяжких генералізованих форм з ураженням внутрішніх органів і ЦНС, особливо за наявності імунодефіциту.

У 1965 р. було доведено, що ЦМВ, як і ВЕБ, може спричинювати інфекційний мононуклеоз.

За даними ВООЗ, після 35 років у кожного третього жителя планети виявляють антитіла до ЦМВ. У різних країнах частота інфікування вірусом варіює від 45 до 98 %; найвища вона в країнах, що розвиваються, і в регіонах із низьким соціально-економічним статусом. Актуальність ЦМВ-інфекції зумовлена її значною поширеністю серед новонароджених і дітей раннього віку, високою смертністю, труднощами інтерпретації танатогенезу, особливо у випадках генералізації інфекційного процесу, роллю в перебігу ВІЛ-інфекції як ВІЛ-асоційованої хвороби.

### ЕТІОЛОГІЯ

ЦМВ (ГВЛ-5, Cytomegalovirus hominis) належить до роду Cytomegalovirus, підродини Betaherpesvirinae, родини Herpesviridae. Він має найбільший геном

серед герпесвірусів людини. На сьогодні відомо два серовари вірусу і безліч штамів, що, можливо, призводять до різного потенціалу захворюваності. ЦМВ добре зберігається за кімнатної температури, чутливий до дезінфекційних засобів і нагрівання. Вірус росте лише в клітинах людини, найкраще — у культурі фібробластів і, як інші β-герпесвіруси, здатний спричиняти характерний феномен цитомегалії — збільшення розмірів клітин із включенням самих вірусів у вигляді ока сови.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Резервуаром ЦМВ у природі є виключно людина, хвора або вірусоносій. Вірус виявляють у крові, сечі, випорожненнях, секретах і біоптатах майже всіх тканин організму.

Для зараження в природних умовах потрібний досить тісний контакт із джерелом інфекції. Механізм передачі ЦМВ — повітряно-краплинний (зі слиною, контактно-побутовий шлях), гемоконтактний, контактний (статевий шлях), вертикальний (трансплацентарно, від хворої матері до дитини під час пологів і грудного вигодовування). Так, приблизно у 10 % серопозитивних вагітних ЦМВ виявляють у статевих шляхах; під час пологів інфікується половина новонароджених. У 30—70 % серопозитивних матерів вірус виділяється з грудним молоком, що спричинює інфікування до 50 % немовлят.

До категорій ризику зараження ЦМВ належать новонароджені; особи, які працюють у дитячих закладах; особи, які мають велику кількість статевих партнерів; реципієнти різних тканин, крові; хворі з імунодефіцитними станами.

## ПАТОГЕНЕЗ

У місці проникнення вірусів реакція відсутня. Надалі часто формується безсимптомна персистенція. У частини інфікованих ЦМВ, потрапляючи в кров, уражує лімфоцити та моноцити. За руйнівним впливом на імуноцити вірус поступається тільки ВІЛ. Як і для ВІЛ-інфекції та туберкульозу, для цитомегалії насамперед характерне значне пригнічення функції Т-хелперів при збереженні або підвищенні активності Т-супресорів. При цьому виявляють різке зниження або навіть інверсію співвідношення CD4/CD8. На відміну від ВЕБ, ЦМВ ніколи не розмножується у В-лімфоцитах. Основу противірусного захисту становлять Т-кілери і природні кілери. ЦМВ властива також тропність до епітелію, особливо залозистих органів. Уражені клітини різко змінюються, утворюються типові клітини з великими внутрішньоядерними включеннями. У різні органи-мішені ЦМВ потрапляє з крові та безпосередньо з макрофагів, занесених у ці органи.

Нейтралізуючі противірусні антитіла не здатні захистити організм. Їх визначення застосовують для підтвердження факту інфікування вірусом і ризику розвитку цитомегалії. Вірусоспецифічні IgM виявляють майже відразу після інфікування і ще протягом 3—4 міс. по тому, IgG зберігаються впродовж усього подальшого життя. При реактивації цитомегалії у крові з'являються IgM, а співвідношення CD4/CD8 знижується. Одним із найбільш показових маркерів реплікативної активності вірусу є виявлення його ДНК, наприклад, у крові чи спинномозковій рідині, секретах, секційному матеріалі тощо.

При безсимптомному носійстві реплікація вірусу найчастіше відбувається у клітинах екзокринних залоз, лімфоцитах і мононуклеарах. У цих клітинах вірус може зберігатися довічно, про що свідчить постійне виділення його із сечею. Внутрішньоклітинне паразитування збудника захищає його від впливу антитіл, а ті віруси, що персистують усередині лімфоцитів, стають майже невразливими для імунної системи.

При локалізованих формах захворювання гігантські клітини визначають, як правило, у слинних залозах (переважно в привушних, рідше в підщелепних і під'язикових), оскільки вони утворюються в епітелії вивідних проток слинних залоз. У прилеглій стромі виявляють клітинні лімфогістіоплазматичні інфільтрати.

При генералізованій формі цитомегалічного метаморфозу зазнають клітини епітелію майже всіх органів і систем. У результаті розвиваються вогнищева або інтерстиційна пневмонія, підгострий холестатичний гепатит, вогнищевий нефрит, катаральний або виразковий ентероколіт. Можливе формування вад розвитку кишок та інших внутрішніх органів. При ураженні головного мозку виникають вогнищеві некрози і кальцифікати.

Періодично спостерігається реактивація інфекційного процесу. Як правило, це зумовлюється зниженням кілерної функції лімфоцитів і/або продукції інтерферону. При різкому пригніченні активності природних кілерів можливі швидке поширення вірусів із кров'ю і лімфою у різні органи й тканини, генералізація інфекції і навіть розвиток септичних станів. Крім того, взаємне поєднання інфекцій, пов'язаних з ураженням вірусом клітин CD4 (цитомегалія, ВІЛ-інфекція, туберкульоз), призводить до ускладнення перебігу кожної з них і поглиблення імуносупресії.

Первинне інфікування доношених дітей без вроджених імунодефіцитів і дорослих (окрім вагітних й імуноскомпрометованих пацієнтів) майже завжди відбувається субклінічно. ЦМВ-хворобу розглядають як класичну "опортуністичну" інфекцію, тобто таку, що активується лише на тлі імунодефіциту. Ця патологія є ВІЛ-асоційованою (в усіх хворих на ВІЛ-інфекцію виявляють наростання титру антитіл до вірусу цитомегалії). Реактивація ЦМВ також може бути свідченням й інших виражених імунодефіцитів — як первинних, так і вторинних (променева хвороба, злоякісні пухлини, особливо на тлі хіміо- чи променевої терапії, медикаментозна імуносупресія тощо).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Єдиної загальноприйнятої класифікації ЦМВ-інфекції на сьогодні не існує. Нерідко клінічно виділяють ЦМВ-латенцію (без клінічних ознак ураження будь-якого органа, однак за наявності специфічних антитіл без наростання їх титру) і ЦМВ-хворобу (зі специфічними органними ураженнями). У свою чергу, ЦМВ-латенція може бути вродженою або набутою,

а ЦМВ-хвороба — локалізованою або генералізованою. ЦМВ-хвороба може перебігати як гостра (при первинному інфікуванні) або як хронічна інфекція (з рецидивами).

Згідно з МКХ-10 у розділі I "Інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Інші вірусні хвороби" виразняють:

| | |
|---|---|
| B25 | Цитомегаловірусна хвороба |
| B25.0+ | Цитомегаловірусна пневмонія |
| B25.1+ | Цитомегаловірусний гепатит |
| B25.2+ | Цитомегаловірусний панкреатит |
| B25.8 | Інші цитомегаловірусні хвороби |
| B25.9 | Цитомегаловірусна хвороба, неуточнена |

У блоці "Інфекційний мононуклеоз" (B27) виділяють:

| | |
|---|---|
| B27.1 | Цитомегаловірусний мононуклеоз |

До розділу XVI "Певні розлади, характерні для перинатального періоду", блоку "Інфекції перинатального періоду" входить:

| | |
|---|---|
| P35.1 | Вроджена цитомегаловірусна інфекція |

Характер і вираженість клінічних проявів ЦМВ-інфекції залежать від стану імунітету. В *імунокомпетентних дорослих осіб* інфекція, як правило, має безсимптомний перебіг. В окремих випадках клінічна картина нагадує інфекційний мононуклеоз (ЦМВ-мононуклеоз) з тими само симптомами, що і при ВЕБ-інфекційному мононуклеозі. На цьому тлі можуть виникати гранульоматозний ЦМВ-гепатит з гарячкою, нудотою, блюванням, жовтяницею, ЦМВ-панкреатит, ЦМВ-інтерстиційна пневмонія, міокардит, які перебігають нетяжко. Доведена можливість ураження ЦНС у вигляді менінгоенцефаліту. Після активного процесу виникає латентна фаза (без ознак ураження внутрішніх органів, однак із високими титрами специфічних антитіл).

В *імуноскомпрометованих осіб* ЦМВ-інфекція завжди має генералізований характер і може уражувати різні органи й системи з розвитком тяжкої пневмонії, міокардиту, енцефаліту, асептичного менінгіту, тромбоцитопенії, гемолітичної анемії, гастриту, гепатиту, ретиніту тощо. Нерідко розвивається дисемінована форма ЦМВ. Найчастішим її проявом при ВІЛ-інфекції є ретиніт, рідше — езофагіт, коліт, полірадикулопатія, енцефаліт.

У *вагітних* цитомегалія має різні клінічні форми. Як правило, жінки скаржаться на головний біль, втомлюваність, виділення зі статевих органів білувато-сірого кольору, збільшення і болючість підщелепних слинних залоз. Деякі характерні для інфекції симптоми виникають у комплексі: резистентність до терапії, яку проводять, гіпертонус тіла матки, вагініт, кольпіт, гіпертрофія, кісти і передчасне старіння плаценти, багатоводдя. При цьому часто спостерігаються інтимне прикріплення хоріональної тканини плаценти, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, крововтрата під час пологів (1 % і більше від маси тіла жінки), прихований післяпологовий ендометрит, згодом — порушення менструального циклу. При гострій інфекції можуть уражуватися печінка, легені, мозок. Здебільшого ЦМВ-інфекція у вагітних перебігає як латентна інфекція з періодичними загостреннями. При встановленні діагнозу вирішальне значення мають результати лабораторного дослідження. Допоміжну роль відіграють наявність обтяженого акушерського анамнезу, загроза переривання попередньої вагітності чи передчасних пологів, народження дітей з вадами розвитку. У жінок із хронічною цитомегалією часто спостерігають псевдоерозію шийки матки, ендометрит, дисфункцію яєчників, екстрагенітальні захворювання (гепатит, хронічний холецистит, панкреатит, сечокам'яну хворобу, хронічний гайморит, пневмонію, хронічні захворювання підщелепних і привушних слинних залоз).

*Вроджена ЦМВ-хвороба* може перебігати як генералізовано, так і локально. Виділяють гостру, підгостру і хронічну стадії. На ранніх етапах онтогенезу плід найчутливіший до дії ЦМВ, оскільки вірус проявляє тропність до клітин із високим рівнем обмінних процесів. Плід може загинути або ж формуються вади розвитку внутрішніх органів і головного мозку. При цьому гостра і підгостра стадії інфекції перебігають внутрішньоутробно, діти народжуються із проявами хронічної цитомегалії. У них переважають такі вади: голопрозенцефалія, мікроцефалія, спинномозкова кила, гідроцефалія, колобома, катаракта, недорозвинення очного яблука, синдактилія, кістофіброз підшлункової залози, хейлосхіз, палатосхіз та ін. При інфікуванні в пізній фетальний період або під час пологів діти народжуються із проявами гострої стадії ЦМВ-інфекції, найхарактернішою ознакою якої є генералізація процесу.

Генералізований перебіг часто нагадує такий при гемолітичній хворобі новонароджених, зокрема пренатальній формі. Провідний симптом — жовтяниця. Рано з'являється гепатоспленомегалія. У сироватці крові визначають високі рівні непрямого і прямого білірубіну, підвищену активність амінотрансфераз і ЛФ. Виражені загальні ознаки інтоксикації. ЦМВ-гепатит характеризується ураженням жовчновивідних проточків, клінічно це проявляється холестазом, надалі — розвитком печінкової недостатності й портальної гіпертензії. Зміни в печінці часто супроводжуються симптомами менінгоенцефаліту. Властиві й такі локальні прояви ЦМВ-інфекції, як респіраторний дистрес-синдром, поліхромна анемія (із ретикулоцитозом, нормобластозом, тромбоцитопенією). Розвивається геморагічний синдром у вигляді петехій, екхімозів, носових, пупкових кровотеч, мелени. Жовтяниця на тлі гепатоспленомегалії, анемії, геморагічного синдрому і менінгоенцефаліту — найтиповіший прояв генералізованої внутрішньоутробної цитомегалії.

Для локальних уражень характерні порушення зору аж до повної сліпоти, ураження травного каналу, печінки, ендокринних залоз (надниркових, гіпофіза), а також дихальної системи (інтерстиційна затяжна пневмонія, обструктивний бронхіт). При залученні в процес дрібних бронхів і бронхіол розвивається перибронхіт, при переході у хронічну стадію — фіброз і пневмосклероз.

Прогноз у дітей з уродженою ЦМВ-інфекцією несприятливий, смертність становить 60—80 %. Більше ніж у 90 % дітей, які вижили, спостерігаються затримка інтелектуального і мовного розвитку, порушення психомоторних реакцій, глухота, хоріоретиніти з атрофією зорового нерва, порушення розвитку зубів, цукровий діабет.

*Набута цитомегалія* у дітей частіше перебігає у вигляді локалізованої форми і проявляється сіаладенітами, повторними паротитами. ЦМВ-інфекція може набувати вигляду мононуклеозного синдрому, у крові виявляють атипові мононуклеари в незначній кількості. Розвиваються гепатомегалія, незначна лімфаденопатія, виникають загальна слабість, підвищена втомлюваність, головний біль. Гарячка спостерігається у 30 % дітей і триває в середньому 2 тиж. Можуть виникати фарингіт, тонзиліт, рідко — спленомегалія. Підвищуються активність амінотрансфераз і рівень білірубіну. Висип має макулопапульозний характер. В імунокомпетентних дітей наслідки хвороби сприятливіші, проте деякі симптоми можуть зберігатися протягом 4 тиж. і довше. Як ускладнення можуть розвинутися синдром Гієна—Барре, інші периферичні нейропатії, енцефаліт, міокардит, пневмонія, ретиніт, шлунково-кишкові виразки.

Через 3—6 тиж. після гемотрансфузії від донора, зараженого ЦМВ, може розвинутися ЦМВ-інфекційний мононуклеоз. При легкому перебігу його симптоми зникають протягом 3 тиж., при тяжкому — виникають спленомегалія, лімфаденопатія, висип, відносний лімфоцитоз. Ці симптоми зберігаються від кількох тижнів до кількох місяців після інфікування.

Особливим перебігом ЦМВ-інфекція характеризується у *реципієнтів трансплантованих органів.* У таких випадках можливе як первинне інфікування вірусом, що потрапив із донорським органом чи кров'ю, так і реактивація персистентної інфекції внаслідок імуносупресії. Застосування циклоспорину і ГКС різко пригнічує клітинну відповідь — це знижує якість імунного нагляду за ЦМВ і сприяє активації вже існуючої інфекції. Проте найнебезпечнішим є первинне інфікування, оскільки саме воно є поширеною причиною відторгнення трансплантата або вірусіндукованого гломерулонефриту після трансплантації нирки.

## УСКЛАДНЕННЯ

В імунокомпетентних осіб ускладнення виникають рідко. Однак спостерігаються шкірний висип, артрити, гемолітична анемія, тромбоцитопенія. У хворих з імунодефіцитом, окрім того, можуть розвиватися пневмонія, плеврит, кишкові кровотечі, сліпота, сепсис.

Після перенесеної гострої ЦМВ-хвороби можлива персистенція інфекції та перехід її в латентну форму, яка може активуватися в разі пригнічення імунітету. Так, для хворих з імунодефіцитом генералізована ЦМВ-хвороба може мати летальні наслідки.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика ґрунтується на сукупності анамнестичних і клінічних даних. У разі загострення в імунокомпетентних осіб ЦМВ-інфекція може мати локалізований характер або нагадувати інфекційний мононуклеоз із можливими проявами гепатиту, гарячкою, нудотою, блюванням, жовтяницею, панкреатитом, міокардитом, інтерстиційною пневмонією, перебіг яких нетяжкий. В імуноскомпрометованих пацієнтів вона завжди має генералізований характер з розвитком тяжкої пневмонії, міокардиту, енцефаліту, асептичного менінгіту, тромбоцитопенії, гемолітичної анемії, гастриту, гепатиту, ретиніту тощо.

Ураховуючи поліморфність клінічної картини, вирішальне значення мають результати лабораторного дослідження. У загальному аналізі крові хворих із ЦМВ-інфекцією можна виявити атипові мононуклеари на тлі вираженого лімфоцитозу. При тяжкому перебігу, особливо у дітей, характерні анемія та тромбоцитопенія. У загальному аналізі сечі можлива поява специфічних гігантських клітин. Під час дослідження спинномозкової рідини у хворих з ураженнями ЦНС можна виявити незначний нейтрофільний плеоцитоз, трохи підвищений рівень білка. При ураженні печінки підвищується активність амінотрансфераз, рідше — ЛФ.

*Специфічна діагностика.* Встановлення діагнозу цього захворювання ґрунтується на виявленні вірусу та його компонентів. Для діагностики ЦМВ-інфекції необхідно використовувати не менше 2—3 лабораторних тестів. Досліджують слину, бронхові змиви, сечу, спинномозкову рідину, кров, грудне молоко, секційний матеріал, біоптати. У зв'язку з термолабільністю вірусу матеріал для дослідження потрібно доправити до лабораторії не пізніше ніж за 4 год від моменту взяття. Для дослідження використовують вірусологічний, цитологічний, серологічний методи, ПЛР. Виявлення специфічно змінених під впливом ЦМВ клітин — найдоступніший метод, проте його інформативність становить 50—70 %. Достовірнішим є виявлення в матеріалі самого вірусу або його ДНК за допомогою ПЛР. Золотим стандартом дотепер залишається вірусологічний метод. Для діагностики необов'язково виділяти сам вірус, достатньо виділити його антиген за допомогою РІФ, ІФА. Останній набув значного поширення, тому що дає змогу виявити антиген ЦМВ і специфічні IgG та IgM. IgG має другорядне значення, тому його потрібно визначати одночасно з IgM, особливо з метою діагностики первинної інфекції. При виявленні IgG аналіз рівня їхньої авідності (здатності утримувати антиген) може допомогти в диференціації між активною і персистивною інфекцією. Показник індексу авідності до 35 % вказує на гостру інфекцію, від 36 до 41 % — на стадію реконвалесценції, понад 42 % — на наявність у сироватці крові високоавідних антитіл до ЦМВ. Слід мати на увазі, що специфічні антитіла можуть не виявлятися в осіб з імуносупресією, при білковому голодуванні тощо. Визначення IgG необхідно проводити в парних сироватках з інтервалом не менше 10 днів. Рецидивну форму ЦМВ-інфекції діагностують при повторному виділенні вірусу в серопозитивних осіб. Діагноз внутрішньоутробної цитомегалії встановлюють протягом перших 3 тиж. життя. Наявність IgM у новонародженого до 2 тиж. життя свідчить про внутрішньоутробну, після 2 тиж. — про набуту інфекцію.

## ЛІКУВАННЯ

Ефективне лікування можливе лише за умови одночасного застосування противірусних засобів і корекції клітинної ланки імунної відповіді. Для лікування уражень ЦНС і генералізованого перебігу ЦМВ-інфекції призначають ганцикловір у дозі

0,005—0,01 г/кг на добу внутрішньовенно. Також використовують валацикловір у добовій дозі 2—3 г, що дає змогу забезпечити його достатню концентрацію в тканинах. На жаль, ефективність цих препаратів низька. У разі ЦМВ-ретиніту призначають валганцикловір по 0,9 г на добу впродовж 21 дня, при генералізовному перебігу — по 0,9 г 2 рази на добу. Застосовують також лефлуномід по 0,2 г на добу протягом 7 днів, а потім по 0,04—0,06 г на добу. У розвинених країнах призначають також фоскарнет, цидофовір. Специфічні анти-ЦМВ імуноглобуліни застосовують, як правило, при виражених імунодефіцитних станах (у ВІЛ-інфікованих — поєднано із АРТ) чи в разі неможливості проведення етіотропної та імуностимулювальної терапії (у вагітних).

### ПРОФІЛАКТИКА

Численні шляхи передачі ЦМВ значно ускладнюють профілактичні заходи. Необхідно переливати лише серонегативну кров та її препарати, трансплантувати серонегативні органи. При загрозі виникнення ЦМВ-інфекції після трансплантації потрібно провести профілактичне лікування валацикловіром чи валганцикловіром. Слід здійснювати контроль за вагітними протягом трьох триместрів, у разі необхідності (високий ризик інфікування) — призначати специфічний імуноглобулін. Специфічну профілактику ще не розроблено.

## Інші герпесвірусні інфекції людини, спричинені вірусами 6-, 7- і 8-го типів

Найменше вивченою в патології людини є роль ГВЛ 6-го (HHV-6), 7-го (HHV-7) і 8-го (HHV-8) типів герпесвірусів.

### *Інфекція, спричинена герпесвірусом людини 6-го типу*

ГВЛ-6 (HHV-6) є причиною раптової екзантеми (exanthema subitum, 6-ї дитячої висипної хвороби), уражень нервової системи та інших численних проявів у дорослих.

Вважають, що ГВЛ-6 уражена переважна більшість населення у світі. HHV-6B спричиняє зараженість 95 % жителів планети, тоді як HHV-6A трапляється рідше, особливо в Японії, Північній Америці, Європі. У США та багатьох інших країнах майже всі дорослі серопозитивні. Роль ГВЛ-6 у виникненні деяких хвороб (розсіяний склероз, саркоїдоз тощо) ретельно вивчається. ГВЛ-6 спричиняє інтерстиційну пневмонію у 30 % реципієнтів, яким було пересаджено кістки.

### ЕТІОЛОГІЯ

ГВЛ-6 належить до роду Roseolovirus, підродини Betaherpesvirinae, родини Herpesviridae. Основним компонентом рецептора для цього вірусу є CD46, розташовані на поверхні всіх ядерних клітин, що сприяє їх інфікуванню. Основна мішень ГВЛ-6 — це зріла CD4+ клітина, але він може інфікувати й природні кілери, Т-лімфоцити, моноцити, дендритні клітини, астроцити та різноманітні лінії Т- і В-клітин, мегакаріоцитів, тканини епітелію та ін.

Вірус представлений двома варіантами, або підвидами: HHV-6A і HHV-6B, які різняться за клітинним тропізмом, молекулярними і біологічними властивостями, епідеміологією і клінічними проявами. Розеола та інші первинні інфекції ГВЛ-6 зумовлені виключно варіантом B. Випадки первинної інфекції, пов'язаної з варіантом A, ще підлягають вивченню. HHV-6A і HHV-6B найбільше близькі до ГВЛ 7-го типу (HHV-7), але деякі амінокислоти подібні до ЦМВ, який уражує людину. HHV-6B може спричиняти прямий цитоліз. HHV-6A має білки, подібні до таких, що входять до складу мієліну.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є людина. Виділення вірусу відбувається зі слиною. Механізм передачі — повітряно-краплинний, рідше вертикальний. Інфікування відбувається зазвичай на першому або другому році життя. Доки є материнські антитіла, новонароджений захищений від первинної інфекції. Майже всі діти інфікуються до 3 років і зберігають імунітет на все життя. Але внаслідок певних умов можлива реактивація процесу.

### ПАТОГЕНЕЗ

Основні механізми передачі ГВЛ-6 недостатньо вивчені. Він персистує після первинного інфікування в крові, слинних залозах, дихальному секреті, сечі та інших фізіологічних рідинах. Первинна інфекція призводить до вірусемії, яка стимулює продукцію нейтралізувальних антитіл, що гальмують подальший їх розвиток. Специфічні IgM з'являються протягом перших п'яти днів від появи клінічних симптомів, у наступні 1—2 міс. їх кількість зменшується, згодом їх не визначають. Специфічні IgM можна виявити при реактивації інфекції, а також, як зазначають багато авторів, у клінічно здорових осіб у невеликій кількості. Рівень специфічних IgG підвищується протягом 2—3-го тижня захворювання. IgG до ГВЛ-6 персистують усе життя, але в меншій кількості, ніж у ранньому дитинстві.

Після первинної інфекції зберігається персистенція вірусу в латентному стані або у вигляді хронічної інфекції з продукцією вірусу. Компоненти імунної відповіді, важливі для контролю хронічної інфекції, невідомі. ДНК ГВЛ-6 після первинної інфекції часто виявляють у мононуклеарах периферичної крові і секретах здорових осіб, але основна локалізація латентного вірусу поки що невідома. Експериментальні дослідження свідчать, що ГВЛ-6 інфікує моноцити і макрофаги різних тканин, а також стовбурові клітини кісткового мозку, де перебуває в латентному стані. Реактивація латентного вірусу відбувається в імуноскомпрометованих хворих, що свідчить про важливість клітинного імуніте-

ту, але може спостерігатися й у імунокомпетентних осіб із невідомих причин.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 виділяють:

B08.2 Раптова екзантема (шоста хвороба)

Інфекції, спричинені ГВЛ-6, також можна включати до таких класів:

A89 Неуточнені вірусні інфекції ЦНС

B33 Інші вірусні хвороби, не класифіковані в інших рубриках

Доведено, що первинна інфекція ГВЛ-6 може проявлятися у вигляді безсимптомних форм або раптової екзантеми у новонароджених і дітей 1-го року життя. Раптова екзантема — це найхарактерніша маніфестація первинної інфекції ГВЛ-6. У хворого на тлі гарячки та інтоксикаційного синдрому збільшуються шийні лімфатичні вузли, з'являються помірна гіперемія ротоглотки, іноді — макулопапульозний висип на м'якому піднебінні та язичку (плями Нагаяма), гіперемія і набряк повік; можливі гіперемія барабанних перетинок, отит. Висип зазвичай з'являється на тулубі з подальшим поширенням на шию, обличчя, верхні й нижні кінцівки, у деяких випадках — локалізований переважно на тулубі, шиї та обличчі. Елементи висипу зберігаються кілька годин або протягом 1—3 днів, зникають безслідно, іноді виникає екзантема у вигляді еритеми.

Прояви реактивації вірусу в дорослих неспецифічні. Також можлива роль ГВЛ-6 у розвитку синдрому хронічної втоми, розсіяного склерозу, синдрому Шегрена, рожевого лишаю, гепатиту, вірусного гемофагоцитозу, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури, саркоїдозу тощо, але ці дані потребують подальшого вивчення.

### УСКЛАДНЕННЯ

При раптовій екзантемі вони нечисленні: синдром Гієна—Барре, парези, що швидко минають, пневмонія тощо. Ускладнення у дорослих такі само, як при інших герпесвірусних інфекціях.

### ДІАГНОСТИКА

Виявлення ДНК ГВЛ-6 у плазмі крові за допомогою ПЛР є досить чутливим, але позитивний результат може свідчити як про первинну гостру інфекцію, так і про реактивацію латентної інфекції. Одноразове виявлення ДНК вірусу в крові, особливо у слині, не є абсолютним підтвердженням захворювання і потребує проведення дослідження в динаміці. Нещодавно розроблене дослідження зворотної транскрипції за допомогою ПЛР дає змогу надійно диференціювати латентну інфекцію ГВЛ-6 від її реактивації, але ця методика поки що доступна лише в дослідницьких лабораторіях.

Серологічну діагностику здійснюють за допомогою РН, реакції імунопреципітації (РІП), ІФА. У РН і РІП можливе виявлення перехресно реагуючих антитіл до інших вірусів, особливо ГВЛ-7. ІФА є більш специфічним, але не у всіх дітей, що переносять первинну інфекцію, визначають специфічні IgM, а приблизно 5 % клінічно здорових дорослих мають ці антитіла. У зв'язку з тим що майже в усіх дорослих у крові міститься IgG до HHV-6, виявлення специфічних антитіл в одному зразку не є значущим.

### ЛІКУВАННЯ

### ПРОФІЛАКТИКА

Лікування і профілактика такі само, як при ЦМВ-інфекції.

## *Інфекція, спричинена герпесвірусом людини 7-го типу*

ГВЛ-7 (HHV-7) також вважають причиною раптової екзантеми у немовлят. Узагалі є припущення, що цей вірус майже завжди інфікує людей разом із ГВЛ-6.

ГВЛ-7 спричинює поширену інфекцію дитячого віку, яка проявляється дещо пізніше, ніж ГВЛ-6-інфекція, і в більш широкому віковому діапазоні. Більшість індивідуумів інфікуються ГВЛ-7 до 6—10 років життя. Його виділяють у слині 95 % дорослих, що вказує на високий рівень інфікованості населення і схильність цього вірусу до персистенції.

### ЕТІОЛОГІЯ

ГВЛ-7 належить до роду Roseolovirus, підродини Betaherpesvirinae, родини Herpesviridae. Має морфологічну й антигенну подібність до ГВЛ-6. ГВЛ-7 насамперед заражає CD4+ Т-клітини, такі як мононуклеари пуповинної і периферичної крові. Реплікація відбувається в епітеліальних клітинах слинних залоз та інших тканин (шкіра, молочна залоза, легені).

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є людина. Найімовірніше, вірус передається здоровим особам через слину. Епідеміологічний ланцюг нагадує такий при ГВЛ-6-інфекції. Діти контактують із цим вірусом постійно з раннього віку, хоча інфекція доволі рідко трапляється на 1-му місяці життя.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 немає окремого коду для шифрування цієї хвороби. Можливе включення ГВЛ-6-інфекції до таких класів:

A89 Неуточнені вірусні інфекції ЦНС

B33 Інші вірусні хвороби, не класифіковані в інших рубриках

Натепер мало відомостей про клінічні прояви первинної інфекції. Доведено взаємозв'язок ГВЛ-7 з раптовою і рецидивною екзантемою у дітей старшого віку. Спірною залишається роль ГВЛ-7 у виникненні різноманітних неспецифічних проявів, судомного синдрому.

Найбільш цікавими є можливі прояви реактивації цього вірусу. Взаємодія його з іншими ГВЛ не дає змо-

ги оцінити роль самого ГВЛ-7, особливо в імуноскомпрометованих пацієнтів. Його реактивація зазвичай поєднується з активацією інших β-герпесвірусів (ГВЛ-6 і ЦМВ). Безліч різних захворювань намагаються асоціювати з ГВЛ-7, але дуже мало доказів їх причинного зв'язку. ГВЛ-7 може бути кофактором, але часто він, імовірно, не більше ніж "безневинний свідок", його наявність — результат високої частоти персистенції та особливостей виділення. Таким чином, хоча цей вірус і подібний до ГВЛ-6 за морфологією і геномом, він вирізняється за біологічною значущістю як причинний фактор захворювань. Можливо, найбільш цікавою особливістю є різноманітна і часта взаємодія з іншими ГВЛ та його потенційна роль як кофактора або модулятора асоційованих хвороб, наприклад, у ВІЛ-інфікованих і при інших імунодефіцитних станах.

### УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення до кінця не вивчені.

### ДІАГНОСТИКА

Застосовують такі само методи, що й при ГВЛ-6-інфекції. Для запобігання перехресній реактивності між ГВЛ-6 і ГВЛ-7 антитіла, що перехресно реагують, виключають адсорбцією із зараженими ГВЛ-6 клітинними лізатами. Матеріалом для дослідження є слина, моноядерні клітини периферичної крові та ін. Натепер будь-яке дослідження окремо не дає змоги диференціювати первинну інфекцію від реактивації та взаємодії з іншими ГВЛ.

### ЛІКУВАННЯ

### ПРОФІЛАКТИКА

Лікування і профілактика не розроблені, але, імовірніше, вони такі само, як при цитомегаловірусній інфекції.

## *Інфекція, спричинена герпесвірусом людини 8-го типу*

ГВЛ-8 (HHV-8, СКАГВ — асоційований із саркомою Капоші герпесвірус) часто зумовлює безсимптомну персистенцію, іноді спричиняє саркому Капоші, рідше — первинну лімфому порожнин тіла і деякі варіанти хвороби Кастлемана.

### ЕТІОЛОГІЯ

ГВЛ-8 належить до роду Rhadinovirus, підродини Gammaherpesvirinae, родини Herpesviridae. Він є одним із семи нині відомих онковірусів.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом хвороби є людина. Передача ГВЛ-8 може відбуватися різними шляхами, але переважає контактний (під час статевих зносин, а також через слину). Це підтверджується виявленням вірусу у відповідних секретах, а також у лімфоцитах периферичної крові. В Африці, де існує ендемічна форма саркоми Капоші, інфікування зазвичай відбувається в дитинстві нестатевим шляхом; відносно високим є рівень інфікування в період становлення сексуальної активності. Перинатальний шлях передачі зареєстрований у країнах Африки, на острові Сардинія.

Виявлено варіації ГВЛ-8-інфекції, пов'язані з географічними і соціально-економічними чинниками. Сероепідеміологічні дослідження показують високі рівні захворюваності на саркому Капоші в країнах Африки, особливо Центральної, низькі — у США, Японії та деяких північних європейських країнах, середні — у більшості середземноморських країн. Раніше саркома Капоші була рідкісною патологією, її частота становила менше 0,06 на 100 тис. осіб, переважно похилого віку, поки не виникла епідемія ВІЛ-інфекції. Натепер частота саркоми Капоші у ВІЛ-інфікованих гомосексуальних чоловіків сягає 15—20 %.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 немає окремого коду для шифрування цієї хвороби. Можливе включення ГВЛ-8-інфекції до таких класів:

B33 Інші вірусні хвороби, не класифіковані в інших рубриках.

У розділі II "Неоплазми" є блок "Саркома Капоші" (код C46), в якому додатково виділяють різні її локалізації. Також вирізняють:

C83.8 Інші нефолікулярні лімфоми (у тому числі первинна лімфома порожнин тіла)

R59.9 Неуточнене збільшення лімфатичних вузлів (у тому числі хвороба Кастлемана)

Первинна інфекція в імунокомпетентних дітей рідко трапляється в регіонах із низькою поширеністю ГВЛ-8 серед дорослих. У здорових дітей вона перебігає у вигляді гострого захворювання з гарячкою, макулопапульозним висипом, фарингітом або безсимптомно.

До клінічних проявів маніфестації насамперед належить ***саркома Капоші***, яка розвивається в результаті реактивації інфекції на тлі імуносупресії і проявляється характерними судинними вузликами темно-червоного кольору, які можуть з'явитися на шкірі або в ротовій порожнині; також хвороба уражує легені, жовчні шляхи, інші органи. Нині виділяють кілька варіантів її перебігу.

*Класична саркома Капоші* була описана у чоловіків похилого віку із Середземноморського або Східноєвропейського регіону.

*Ендемічна саркома Капоші*, виявлена переважно у жителів Африки молодого віку (на південь від Сахари), є більш тяжкою, із глибоким проникненням у шкіру, і локалізується на нижніх кінцівках. Вважають, що ці варіанти не пов'язані з ВІЛ-інфекцією і реалізуються іншими шляхами передачі.

*Саркома Капоші, зумовлена трансплантацією*, поширена в усьому світі. Передача вірусу відбувається через трансплантат. Унаслідок призначення таким хворим циклоспорину, який є інгібітором функції Т-клітин, частота цього варіанта швидко зростає.

*Епідемічний варіант саркоми Капоші* був описаний у 1980-х роках як тяжке захворювання у хворих на ВІЛ-

інфекцію/СНІД. У цій групі хворих вона трапляється у 300 разів частіше, ніж у реципієнтів ниркового трансплантата. У цьому випадку ГВЛ-8 передається статевим шляхом через слизову оболонку прямої кишки, особливо у пасивних гомосексуалістів.

При ***лімфомах порожнин тіла*** лімфатична пухлина розвивається із В-лімфоцитів у плевральній або осередній порожнині. Ці лімфоми надзвичайно нечутливі до хіміотерапії і призводять до летального наслідку. Окрім ГВЛ-8 у таких хворих часто виділяють ВЕБ і ВІЛ.

В основі ***хвороби Кастлемана*** лежить порушення продукції ІЛ-6, спричинене ГВЛ-8, після чого формується ангіофолікулярна гіперплазія лімфатичних вузлів (лімфоїдна гамартома).

Ця інфекція також асоціюється з іншими захворюваннями, хоча у більшості з них причинний зв'язок із ГВЛ-8 поки що не підтверджений. Одне з таких захворювань — множинна мієлома, так як ГВЛ-8 спричиняє розмноження заражених плазматичних клітин. Інші асоціації включають саркоїдоз, шкірну Т-клітинну лімфому, базальну і сквамозноклітинну карциному. Є повідомлення про те, що ГВЛ-8 може зумовлювати афебрильні захворювання, які супроводжуються лімфаденопатією, анемією, тромбоцитопенією, гепатитом в імуноскомпрометованих хворих.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення до кінця не з'ясовані, часто такі, як і при ВЕБ-інфекції. У разі виникнення сакроми Капоші — кахексія, кровотечі.

## ДІАГНОСТИКА

Для діагностики переважно використовують серологічні дослідження і ПЛР. ДНК вірусу можна виявити в тканині саркоми Капоші, у мононуклеарах периферичної крові. Для виявлення антитіл до антигенів ГВЛ-8 розроблено різні серологічні методи, перш за все ІФА, імуноблотинг. У деяких випадках сироватка крові від здорових осіб містить антитіла, які перехресно реагують з антигенами ГВЛ-8 і можуть спричинити псевдопозитивні результати.

## ЛІКУВАННЯ

Саркому Капоші видаляють хірургічним шляхом чи піддають рентгенівському опроміненню. При інфільтративному рості використовують хіміотерапію. Призначення ганцикловіру чи інших протигерпесвірусних препаратів неефективне. АРТ проводять за наявності ВІЛ-інфекції.

## ПРОФІЛАКТИКА

Для запобігання виникненню саркоми Капоші в імуноскомпрометованих осіб слід використовувати антигерпесвірусні препарати. У ВІЛ-інфікованих призначення АРТ різко знижує ризик розвитку цієї пухлини, як і лімфом. Неспецифічна профілактика така сама, як і при ВІЛ- і ВЕБ-інфекції.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- За біологічними властивостями герпесвіруси поділяють на три підродини: 1) α-герпесвіруси — герпесвіруси людини 1-го і 2-го типів (ГВЛ-1 і ГВЛ-2, вони ж віруси простого герпесу 1-го і 2-го типів), герпесвірус людини 3-го типу (ГВЛ-3 — вірус вітряної віспи та оперізувального герпесу); 2) β-герпесвіруси — герпесвірус людини 5-го типу (ГВЛ-5, ЦМВ), герпесвіруси людини 6-го і 7-го типів (ГВЛ-6 і ГВЛ-7); 3) γ-герпесвіруси — герпесвірус людини 4-го типу (ГВЛ-4, ВЕБ), герпесвірус людини 8-го типу (ГВЛ-8).
- Простий герпес — хронічна рецидивна антропонозна патологія, спричинювана вірусами простого герпесу 1-го і 2-го типів (ВПГ-1 і ВПГ-2), яка перебігає локалізовано з везикульозним висипом на шкірі і слизових оболонках і/або генералізовано з поліорганними ураженнями.
- Механізми передачі ВПГ різноманітні: повітряно-краплинний, контактний (у тому числі й статевий), фекально-оральний, рідше — вертикальний, гемоконтактний (у тому числі й при трансплантації).
- Найчастішими клінічними формами герпетичної інфекції є герпетичний везикульозний дерматит, герпетична екзема, герпетичний гінгівостоматит і фаринготонзиліт, герпетичний менінгіт та енцефаліт, герпетична хвороба очей, дисемінована герпетична хвороба, герпетичні інфекції статевих органів і сечових шляхів, герпетичні інфекції періанальної ділянки і прямої кишки.
- Лікування клінічних проявів простого герпесу полягає в призначенні протигерпетичних хіміопрепаратів (ацикловіру, валацикловіру, фамцикловіру). Профілактика рецидивів герпесу включає тривалу терапію ацикловіром і його похідними.
- Вітряна віспа — контагіозне вірусне захворювання, яке здебільшого спостерігається у дітей і характеризується помірною загальною інтоксикацією, поліморфною екзантемою з переважанням везикул, тривалою персистенцією вірусу у вигляді латентної інфекції, при активації якої перебігає у вигляді оперізувального герпесу. Оперізувальний герпес — спорадичне захворювання, яке виникає в результаті активації латентного вірусу VHZ і характеризується запаленням задніх корінців спинного мозку й міжхребцевих гангліїв, а також симптомами загальної інтоксикації і появою везикульозної екзантеми за ходом залучених у процес чутливих нервів.
- Джерелом інфекції при вітряній віспі є хворий, який стає небезпечним для оточення наприкінці інкубаційного періоду і до 5-ї доби від моменту появи останніх елементів висипу. Особливо небезпечні хворі з наявністю везикул на слизовій оболонці ротової порожнини, які виділяють вірус зі слиною. Додатковим джерелом інфекції може бути хворий на оперізувальний герпес. Механізм передачі збудника — повітряно-краплинний.

- Для лікування вітряної віспи використовують переважно симптоматичні засоби, оперізувального герпесу — протигерпесвірусні і знеболювальні препарати, мазі з капсаїцином, габапентин, амітриптилін.
- ВЕБ-інфекція — поширене герпесвірусне захворювання, що найчастіше перебігає у вигляді інфекційного мононуклеозу, але може супроводжуватися іншими проявами внаслідок пригнічення імунної системи (хронічний перебіг), асоціюється з низкою онкологічних (назофарингеальна карцинома), переважно лімфопроліферативних захворювань (лімфома Беркітта), а також з автоімунною патологією.
- Джерелом ВЕБ-інфекції є хворі, у тому числі зі стертим перебігом. Вірус виділяється з носоглотковим слизом, слиною, іноді протягом 18 міс. від початку хвороби. Механізм передачі інфекції — повітряно-краплинний, для зараження потрібний тривалий контакт.
- Характерним синдромом гострої ВЕБ-інфекції є інфекційний мононуклеоз (гарячка, помірна інтоксикація, тонзиліт, генералізована лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, зміни у гемограмі — лейкоцитоз, лімфомоноцитоз, поява великої кількості атипових мононуклеарів).
- Для лікування хронічної активної ВЕБ-інфекції в стадії реактивації застосовують ацикловір, ганцикловір, препарати α-інтерферону, нормальний людський імуноглобулін для внутрішньовенного введення. Лімфома Беркітта високочутлива до циклофосфану і метотрексату.
- Цитомегаловірусна інфекція характеризується різноманітними проявами — від безсимптомного перебігу до тяжких генералізованих форм з ураженням внутрішніх органів і ЦНС, особливо за наявності імунодефіциту. ЦМВ (як й інші β-герпесвіруси) здатний спричиняти характерний феномен цитомегалії — збільшення розмірів клітин із включенням самих вірусів у вигляді ока сови.
- Резервуаром ЦМВ у природі є виключно людина, хвора або вірусоносій. Вірус виявляють у крові, сечі, випорожненнях, секретах і біоптатах майже всіх тканин організму. Для зараження в природних умовах потрібний тісний контакт із джерелом інфекції. Механізми передачі — повітряно-краплинний (зі слиною, контактно-побутовий шлях), гемоконтактний, контактний (статевий шлях), вертикальний (трансплацентарно, від хворої матері до дитини під час пологів і грудного вигодовування). До категорій ризику зараження ЦМВ належать немовлята; особи, які працюють у дитячих закладах; особи, які мають велику кількість статевих партнерів; реципієнти різних тканин, крові; хворі з імунодефіцитними станами.
- Цитомегаловірусну хворобу розглядають як класичну "опортуністичну" інфекцію. Ця патологія є ВІЛ-асоційованою. Реактивація ЦМВ також може бути свідченням й інших виражених імунодефіцитних станів — як первинних, так і вторинних. В імунокомпетентних дорослих осіб інфекція, як правило, має безсимптомний перебіг, в окремих випадках нагадує інфекційний мононуклеоз (цитомегаловірусний мононуклеоз). На цьому тлі часто можуть виникати гранульоматозний цитомегаловірусний гепатит, панкреатит, інтерстиційна пневмонія, міокардит, які перебігають нетяжко. Після активного процесу розвивається латентна фаза. В імуноскомпрометованих осіб ЦМВ-інфекція завжди має генералізований характер і може уражувати різні органи й системи. Найчастішим її проявом при ВІЛ-інфекції є ретиніт, рідше — езофагіт, коліт, полірадикулопатія, енцефаліт.
- Для специфічної діагностики ЦМВ-інфекції необхідно використовувати не менше 2—3 лабораторних тестів. Досліджують слину, бронхові змиви, сечу, спинномозкову рідину, кров, грудне молоко, секційний матеріал, біоптати. Для дослідження застосовують вірусологічний, цитологічний і серологічний методи, ПЛР. При виявленні IgG аналіз рівня їхньої авідності може допомогти в диференціації між активною і персистивною інфекцією.
- Ефективне лікування ЦМВ-інфекції можливе лише за умови одночасного застосування противірусних засобів і корекції клітинної ланки імунної відповіді. Застосовують ганцикловір, валацикловір, валганцикловір, лефлуномід. Специфічні анти-ЦМВ імуноглобуліни призначають, як правило, при виражених імунодефіцитних станах (у ВІЛ-інфікованих — поєднано із АРТ) чи в разі неможливості проведення етіотропної та імуностимулювальної терапії (у вагітних).
- ГВЛ-6 є причиною раптової екзантеми, уражень нервової системи та інших численних проявів у дорослих. ГВЛ-7 також вважають причиною раптової екзантеми у немовлят, цей вірус майже завжди інфікує людей разом із ГВЛ-6. ГВЛ-8 часто зумовлює безсимптомну персистенцію, іноді спричиняє саркому Капоші, рідше — первинну лімфому порожнин тіла і деякі форми хвороби Кастлемана.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Наведіть загальну характеристику і класифікацію герпесвірусів.
2. Які варіанти взаємодії герпесвірусів з організмом людини?

3. Укажіть актуальність, основні особливості етіології та епідеміології інфекцій, зумовлених вірусами простого герпесу 1-го і 2-го типів.
4. Які особливості патогенезу та класифікації простого герпесу?
5. Перерахуйте провідні клінічні ознаки герпетичної інфекції.
6. Назвіть основні ускладнення простого герпесу.
7. За допомогою яких методів проводять діагностику інфекцій, спричинених вірусами простого герпесу 1-го і 2-го типів?
8. Перерахуйте загальні принципи терапії інфекцій, спричинених вірусами простого герпесу 1-го і 2-го типів.
9. Дайте визначення, укажіть актуальність вітряної віспи й оперізувального герпесу, етіологічні особливості VZV.
10. Назвіть основні положення епідеміології та ланки патогенезу цих захворювань.
11. Перерахуйте провідні клінічні ознаки вітряної віспи та оперізувального герпесу.
12. Які ускладнення вітряної віспи та оперізувального герпесу?
13. За допомогою яких методів проводять діагностику цих захворювань?
14. Укажіть принципи лікування вітряної віспи та оперізувального герпесу.
15. Дайте визначення ВЕБ-інфекції, укажіть її актуальність.
16. Наведіть основні особливості етіології та епідеміології ВЕБ-інфекції.
17. Назвіть основні ланки патогенезу і принципи класифікації ВЕБ-інфекції.
18. Назвіть основні клінічні прояви ВЕБ-інфекції.
19. Які ускладнення ВЕБ-інфекції?
20. За допомогою яких методів проводять діагностику ВЕБ-інфекції?
21. Укажіть загальні принципи терапії ВЕБ-інфекції.
22. Дайте визначення ЦМВ-інфекції, укажіть її актуальність.
23. Схарактеризуйте ЦМВ й основні положення епідеміології ЦМВ-інфекції.
24. Назвіть основні ланки патогенезу і принципи класифікації ЦМВ-інфекції.
25. Опишіть варіанти перебігу цієї інфекції в імунокомпетентних й імуноскомпрометованих осіб.
26. За допомогою яких методів проводять діагностику ЦМВ-інфекції?
27. Укажіть загальні принципи терапії ЦМВ-інфекції.
28. Перерахуйте основні особливості інфекцій, спричинених ГВЛ-6 і ГВЛ-7.
29. Схарактеризуйте захворювання, спричинені ГВЛ-8.
30. За допомогою яких методів проводять профілактику герпесвірусних інфекцій?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Основним елементом висипу при простому герпесі є:**

   A. Папула

   B. Пустула

   C. Везикула

   D. Розеола

   E. Петехія

2. **До етіотропних препаратів для лікування простого герпесу належать:**

   A. Ацикловір

   B. Ремантадин

   C. Пегінтрон

   D. Амоксиклав

   E. Ністатин

3. **Вірус простого герпесу 1-го типу переважно уражує:**

   A. Обличчя

   B. Шкіру вище талії

   C. Печінку

   D. Статеві органи

   E. Шкіру кінцівок

4. **Вірус простого герпесу 2-го типу переважно уражує:**

   A. Обличчя

   B. Печінку

   C. Статеві органи

   D. Шкіру кінцівок

   E. Очі

5. **Основним елементом висипу при вітряній віспі є:**

   A. Папула

   B. Кірочка

   C. Пустула

   D. Пляма

   E. Везикула

6. **Характерним для оперізувального герпесу вважають:**

   A. Макулярний висип

B. Локалізацію висипу тільки на одній половині тіла

C. Переважне ураження кінцівок

D. Папульозний висип

E. Некроз шкіри

**7. Який препарат рекомендується для лікування оперізувального герпесу?**

A. Гентаміцин

B. Озельтамівір

C. Ремантадин

D. Флюконазол

E. Валацикловір

**8. До якого класу мікроорганізмів належить збудник інфекційного мононуклеозу?**

A. Бактерії

B. Віруси

C. Грибки

D. Найпростіші

E. Гельмінти

**9. За наявності гнійного тонзиліту при інфекційному мононуклеозі застосовують:**

A. Пеніцилін

B. Амоксиклав

C. Метронідазол

D. Левоміцетин

E. Ампіцилін

**10. Одним із типових клінічних проявів інфекційного мононуклеозу є:**

A. Трахеобронхіт

B. Ентерит

C. Коліт

D. Лімфаденопатія

E. Цистит

**11. До характерних змін у гемограмі при інфекційному мононуклеозі належить:**

A. Лейкопенія

B. Нейтрофільоз

C. Гіпереозинофілія

D. Анемія

E. Лімфомоноцитоз

**12. Який механізм зараження ЦМВ?**

A. Повітряно-краплинний

B. Статевий

C. Парентеральний

D. Вертикальний

E. Усі відповіді правильні

**13. Препаратом вибору для лікування ЦМВ-інфекції є:**

A. Ацикловір

B. Ганцикловір

C. Озельтамівір

D. Рибавірин

E. Флюконазол

**14. Для ГВЛ-6 і ГВЛ-7 характерне ураження у вигляді:**

A. Везикульозного висипу

B. Раптової екзантеми

C. Еритеми

D. Кропив'янки

E. Оперізувального герпесу

**15. При ураженні ГВЛ-8 виникає:**

A. Оперізувальний герпес

B. Гістіоцитоз Х

C. Раптова екзантема

D. Саркома Капоші

E. Інфекційний мононуклеоз

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – C; **2** – A; **3** – A; **4** – C; **5** – E; **6** – B; **7** – E; **8** – B; **9** – A; **10** – D; **11** – E;**12** – E; **13** – B; **14** – B; **15** – D.

# МЕНІНГОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ

Менінгококова інфекція (син.: менінгококова хвороба) – гостре антропонозне інфекційне захворювання з повітряно-краплинним механізмом передачі, спричинюване Neisseria meningitidis, яке перебігає у вигляді субклінічного ураження носоглотки, вираженого назофарингіту, менінгококцемії і гнійного менінгіту, рідше – з ураженням інших органів і систем.

Захворюваність на менінгококову інфекцію протягом останніх років становить від 1 до 5 випадків на 100 тис. осіб у розвинених країнах і від 10 до 25 випадків на 100 тис. населення у країнах, що розвиваються. Під час епідемій вона сягає близько 1000 випадків на 100 тис. населення. У доантибіотичну еру летальність становила 70 %, а нині варіює від 10 до 20 %, підвищуючись аж до 40 % при менінгококцемії. До 20 % осіб, які перехворіли на тяжкі форми менінгококової інфекції, мають резидуальні наслідки, половині з них установлено групу інвалідності. Найвищі показники цієї хвороби відзначають у так званому менін-

гітному поясі в Африці на південь від Сахари, що простягнувся від Сенегалу на заході до Ефіопії на сході, в якому епідемії виникають через кожні 7–14 років.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудником захворювання є Neisseria meningitidis, представник роду Neisseria, родини Neisseriaceae. Це грамнегативний диплокок із характерною формою (бобоподібною або у вигляді кавових зерен), аероб і факультативний анаероб. У мазках патологічного матеріалу розташовується переважно внутрішньоклітинно, має капсулу, мікроворсинки. Деякі штами збудника капсули не мають. У реакції аглютинації розрізняють 13 серогруп: A, B, C, D, H, I, K, L, M, X, Y, Z, 29E, W135. Поширеність різних серогруп у світі неоднакова. Із них представники серогруп A, B, C, Y та W135 відповідальні за розвиток абсолютної більшості випадків та епідемій менінгококової інфекції. В Україні наразі понад 50 % випадків зараження спричинює серогрупа B. Крім капсули менінгококи мають зовнішню і внутрішню мембрани. Ліпополіцукриди зовнішньої мембрани різняться навіть у межах однієї серогрупи, тому в їхній структурі виділяють серотипи. Імуногенність останніх неоднакова, що необхідно враховувати при виготовленні вакцин і прогнозуванні перебігу епідемій. Менінгококи окрім серогруп класифікують на 20 серотипів, 10 підтипів і 13 імунотипів.

Основний фактор агресії збудника – ендотоксин. Властиві йому токсичність, пірогенна, некротична й летальна дія значною мірою визначаються серогрупою. Ендотоксин спричинює значне зменшення кількості кров'яних пластинок, лейкоцитів, зниження фракції C3 системи комплементу, порушення системи згортання крові, тромбози, ушкодження судин, геморагічні некрози, гарячку, артеріальну гіпотензію; також він чинить різко виражену сенсибілізувальну дію. Ендотоксин менінгокока у 5–10 разів сильніший за ендотоксин представників родини кишкових бактерій. Крім того, до факторів вірулентності належать капсула, мікроворсинки, протеази, що знешкоджують секреторні IgA і дають можливість збуднику проникати внутрішньоклітинно.

Менінгококи різних серогруп і серотипів характеризуються відмінностями у структурі та білкових антигенах мембрани (близько 20 серотипів), але всі вони мають ще й загальний білковий антиген. Представники деяких серогруп N. meningitidis містять спільні антигени з іншими мікроорганізмами (наприклад, менінгококи серогрупи A та E. coli), що, як вважають, може утворювати певну резистентність до менінгококів.

Менінгокок культивують на середовищах, що містять людський або тваринний білок. Схильний до утворення L-форм. Збудник малостійкий до впливу чинників навколишнього середовища: поза організмом швидко гине при висиханні, за температури нижче 22 °C, а за температури 55 °C – через 5 хв. На них згубно впливають вібрація, УФО. Під дією стандартних дезінфекційних засобів інактивується через 2–3 хв.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Хвороба належить до антропонозів, реєструється повсюдно. Джерело і резервуар інфекції – людина із субклінічною формою (бактеріоносійство) хвороби, а також хворі на гострий назофарингіт, генералізовану форму. Носійство менінгококів серед людей досить поширене і значно варіює. Співвідношення хворих і бактеріоносіїв непостійне (за різними даними, від 1:2000 до 1:50 000). У періоди спорадичної захворюваності 1–3 % населення можуть бути носіями менінгокока, в епідемічних осередках – до 20–30 %. Тривалість бактеріоносійства становить 2–3 тиж. Подовження цього терміну зазвичай зумовлене хронічним запальним ураженням носоглотки.

Механізм зараження – повітряно-краплинний. Збудник передається із крапельками слизу при кашлі, чханні, розмові. Унаслідок нестійкості менінгокока у навколишньому середовищі та його локалізації на слизовій оболонці задньої стінки горла інфікування відбувається при досить тісному й тривалому спілкуванні, у закритих і напівзакритих, новостворених відкритих колективах. У сім'ях, де стався випадок менінгококової інфекції, ризик зараження інших членів родини зростає у 400–800 разів.

Природна сприйнятливість людей висока, але результат зараження визначається як властивостями збудника (вірулентністю), так і резистентністю макроорганізму. Після перенесеної хвороби зберігається тривалий імунітет. Повторні захворювання виникають в осіб із вродженим дефіцитом компонентів комплементу C7–C9. Менінгококову інфекцію реєструють в усіх вікових групах: від перших днів життя до похилого віку. Тим не менше, це типова дитяча інфекція; діти віком до 5 років становлять понад 70 % усіх хворих.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вхідними воротами інфекції слугують слизові оболонки носоглотки, де формується субклінічна форма (носійство), тому що в більшості людей на момент зараження гуморальний імунітет запобігає проникненню менінгокока у кров, а на поверхні слизової оболонки є достатня кількість захисних секреторних антитіл, що утворюються, як вважають, через високий рівень її колонізації непатогенною Neisseria lactamica. Наявність спільних групових антигенів з іншими нейссеріями зумовлює ефективне знешкодження безкапсульних форм менінгококів антитілами до N. lactamica, хоча вони й не здатні повністю елімінувати збудника. Захисну дію справляють і антитіла, що індукуються внаслідок колонізації слизових оболонок окремими бактеріями, наприклад непатогенними ешерихіями, Bacillus pumilus. Лише у 10–15 % випадків через слабкість місцевого захисту потрапляння менінгокока на слизову оболонку носа й горла призводить до розвитку запалення (назофарингіту). Це відбувається в осіб зі зниженим рівнем

пропердину, порушеннями в системі комплементу (С3, С5—С9) при аспленії. Сприяють виникненню назофарингіту наявність хронічних захворювань (синусити, отит, вазомоторний риніт), куріння, попереднє ураження носоглотки збудниками ГРВІ, мікоплазмами.

Проте менінгококи, захищені капсулою, здатні подолати місцеві захисні бар'єри, хоча відсоток такого ураження незначний. Основний шлях поширення збудника в організмі людини — гематогенний. Бактеріємія може бути транзиторною або тривалою (менінгококцемія). У патогенезі менінгококцемії провідним є ІТШ, зумовлений масивною бактеріємією з інтенсивним розпадом бактерій і токсинемією. Ендотоксиновий "удар" призводить до цитокінового викиду, розладів гемодинаміки (перш за все мікроциркуляції), ДВЗ-синдрому, тяжких метаболічних розладів (гіпоксії, ацидозу, гіпокаліємії та ін.). Розвиваються порушення системи згортання і протизгортання крові: спочатку переважає процес гіперкоагуляції (збільшення вмісту фібриногену та інших факторів згортання), потім відбувається випадання фібрину в дрібних судинах з утворенням тромбів. Патогномонічний шкірний висип зумовлений появою бактерійних тромбів із перифокальним ураженням судин і екстравазатами. У результаті тромбозу судин більшого калібру може розвинутися гангрена пальців. Подальше зниження вмісту фібриногену в крові (коагулопатія споживання) нерідко стає причиною масивних кровотеч і крововиливів у різні тканини й органи.

У разі проникнення менінгокока в мозкові оболони (гематогенно, периневрально, контактно) розвивається клінічна і патоморфологічна картина менінгіту. Збудник проникає через ГЕБ усередину фагоцитів. Іноді менінгіт виникає на тлі менінгококцемії, частіше є самостійною формою. Запальний процес розвивається спочатку у м'якій і павутинній оболонах (зумовлюючи менінгіт), а потім може периваскулярно поширюватися на речовину мозку, частіше обмежуючись зовнішнім шаром кори і досягаючи білої речовини (енцефаліт). Характер запалення в перші години серозний, потім — гнійний. Перетворення гною на щільну фібринову масу відбувається до 5—8-го дня. При ураженні епендими шлуночків виникає епендиматит. При розладах циркуляції спинномозкової рідини ексудат може накопичуватися у шлуночках, що у дітей раннього віку призводить до гідроцефалії, у дорослих — до численних ліквородинамічних розладів. Підвищення внутрішньочерепного тиску може спричинювати зміщення мозку вздовж церебральної осі й вклинення мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір із вдавлюванням довгастого мозку (смерть від паралічу дихання).

Проникнення менінгококів у кров не завжди зумовлює менінгококцемію, можливі й окремі органні ураження. Потрапляння збудника в серцеві оболонки призводить до різних уражень: ендокардиту, перикардиту, міокардиту, панкардиту. Іноді можливі артрити, кон'юнктивіт, неврит очного нерва. Дуже рідко системні й органні ураження можуть мати тривалий і навіть хронічний перебіг.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у класі "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Інші бактерійні хвороби" під кодом А39 вирізняють менінгококову інфекцію. Під цим кодом виділяють такі захворювання:

- А39.0 Менінгококовий менінгіт
- А39.1 Синдром Уотергауса—Фрідеріксена
- А39.2 Гостра менінгококцемія
- А39.3 Хронічна менінгококцемія
- А39.4 Менінгококцемія, неуточнена
- А39.5 Менінгококова хвороба серця, яка включає:
  - I52.0 кардит
  - I39.8 ендокардит
  - I41.0 міокардит
  - I32.0 перикардит
- А39.8 Інші менінгококові інфекції, які включають:
  - M01.0 артрит
  - H13.1 кон'юнктивіт
  - G05.0 енцефаліт
  - H48.1 ретробульбарний неврит
  - M03.0 постменінгококовий артрит
- А39.9 Менінгококова інфекція, неуточнена

***Носійство менінгокока***, що входить у код "Менінгококова інфекція, неуточнена" (так само, як ринофарингіт або назофарингіт) виявляють лише при масовому обстеженні осередку менінгококової інфекції, а також випадково при взятті мазків зі слизової оболонки носоглотки. Клінічно виявити бактеріоносіїв неможливо через відсутність будь-яких симптомів.

***Гострий назофарингіт*** може бути самостійною клінічною формою менінгококової інфекції або продромальною стадією генералізованої форми. Інкубаційний період при цій формі варіює від 1 до 10 днів, але частіше становить 3—5 діб. Захворювання починається гостро з появи кашлю, дертя, болю в горлі, закладення носа, нежитю зі слизисто-гнійними виділеннями. Провідною скаргою більшості хворих є тупий головний біль, який найчастіше локалізується в лобово-тім'яній ділянці. Характерні млявість, адинамія, блідість обличчя. Під час фарингоскопії можна виявити гіперемію мигдаликів, м'якого піднебіння і дужок, гіперемію і зернистість задньої стінки горла, вкритої слизисто-гнійними виділеннями; дуже часто ці виділення утворюють дві смужки (гнійні доріжки) за ходом стікання їх із хоан. У деяких випадках пальпують збільшені й болючі підщелепні лімфатичні вузли. Ця форма нагадує звичайні ГРЗ, у більшості випадків має легкий перебіг; нерідко хворих виявляють лише при активному обстеженні осередку інфекції.

У разі перебігу середньої тяжкості спостерігають ознаки загальної інтоксикації (виражену температурну реакцію, артеріальну гіпотензію, тахікардію, приглушеність тонів серця, запаморочення). Захворювання закінчується повним одужанням хворих. Однак іноді може розвиватися виражений інтоксикаційний синдром: сильний головний біль, гарячка, короткочасна менінгеальна симптоматика і гемора-



**Мал. 38.** **Менінгококцемія** (типовий геморагічний висип на шкірі)

гічний висип на шкірі, що створює певні проблеми в трактуванні діагнозу — чи це тяжкий перебіг назофарингіту, чи початок генералізації. Більшість клініцистів схиляється до думки, що подібну ситуацію слід визначати як початкові прояви генералізації інфекції з відповідними тактичними змінами в лікуванні хворого.

***Менінгококова пневмонія*** трапляється рідко і спричинюється переважно серогрупою W135; може бути вогнищевою або частковою, зазвичай характеризується тяжким перебігом. Етіологічна діагностика можлива лише в разі виявлення збудника в мокротинні. Її також класифікують як менінгококову інфекцію, неуточнену.

***Менінгококцемія (менінгококовий сепсис)*** здебільшого розвивається після попереднього назофарингіту, іноді — на тлі повного здоров'я. Ця форма менінгококової інфекції виникає в усіх вікових групах і характеризується гострим початком, підвищенням температури тіла, що за кілька годин сягає 40—41 °С. Під час огляду хворого визначають блідість обличчя із ціанотичним відтінком, задишку, тахікардію. Можливі значне зниження АТ, розвиток колапсу. Основний клінічний симптом, що дає змогу розпізнати менінгококцемію, — характерний геморагічний висип, який зазвичай з'являється в 1-у добу захворювання, рідше — у більш пізні терміни. Патогномонічними для менінгококцемії є геморагічні елементи різної величини і забарвлення (від яскраво-червоного до темно-червоного або фіолетового), із неправильними зірчастими обрисами, щільні на дотик, які трохи підвищуються над поверхнею шкіри. Висип виникає неодночасно, тому різні його елементи мають різну характеристику. Жоден з елементів не нагадує інші ані за формою, ані за відтінком забарвлення, ані за розміром (мал. 38). Частіше елементи мають діаметр 3—7 мм. При тяжких формах захворювання розміри геморагічних елементів можуть сягати 5—15 см і більше, з некрозом шкіри у центрі. Висип частіше розташовується на сідницях, нижніх кінцівках, у пахвових ямках, на тулубі, верхніх повіках і має тенденцію до злиття. Зазвичай у дорослих екзантеми на обличчі немає (окрім повік); її поява є ознакою тяжкого перебігу. У дуже тяжких випадках екзантема може набувати генералізованого характеру, розташовуючись на будь-якій ділянці тіла, великі елементи висипу в центрі часто зазнають некрозу. У зішкрібках з елементів висипу або посівах біоптатів висипу можна виявити менінгокок. Нерідко геморагічний висип виникає разом із розеольозним чи розеольозно-папульозним.

Зворотний розвиток висипу залежить від його характеру і поширеності ураження. Розеоли і розеольозно-папульозні елементи зникають швидко і не залишають слідів. На місці значних за площею крововиливів нерідко утворюються некрози з подальшим відторгненням некротичних ділянок й утворенням дефектів. Можливий і некроз дистальних фаланг кистей, стоп, вушних раковин. Геморагічний синдром при менінгококцемії також проявляється крововиливами в кон'юнктиву, склеру, слизову оболонку ротоглотки. Можливі носові, шлункові, маткові кровотечі, мікро- і макрогематурія, субарахноїдальні крововиливи.

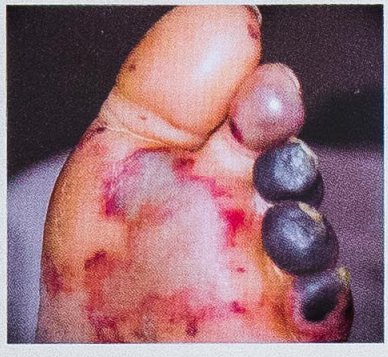
У ранню стадію захворювання можуть з'явитися ознаки *ураження суглобів*; при цьому в перші дні зазвичай виникають ураження дрібних суглобів кисті, а на 2-му тижні хвороби — великих суглобів (колінного, кульшового, плечового). Хворих турбує виражений біль в ураженому суглобі під час рухів. Об'єктивно виявляють гіперемію і набряк шкіри. Суглобова рідина може бути серозно-гнійною, проте виділити з неї збудника, як правило, не вдається. У більш тяжких і задавнених випадках ексудат має гнійний характер, у ньому виявляють менінгококи. Прогноз зазвичай сприятливий: набряк і гіперемія шкіри зникають протягом 2—4 днів лікування, хоча може розвинутися постменінгококовий артрит (частіше артрозо-артрит).

Тяжким проявом менінгококцемії, нерідко з летальним наслідком, є ***синдром Уотергауса—Фрідеріксена***, що характеризується розвитком тяжкого шоку вже в перші години захворювання. Шок має змішаний характер, оскільки зумовлений поєднанням ІТШ, який розвивається через масивну бактеріємію з інтенсивним розпадом бактерій і токсинемію, і гострої недостатності надниркових залоз через крововиливи в них. Ці чинники призводять до вираженого пригнічення системної гемодинаміки. Захворювання починається з різкого підвищення температури тіла, ознобу. Уже в перші години хвороби з'являється геморагічний висип на тлі вираженого ціанозу, через що шкіра нерідко набуває фіолетового забарвлення. Хвороба швидко прогресує: висип стає рясним, поряд із численними петехіями і вираженими геморагіями виникають великі синці. Хворі бліді, їх непокоїть блювання, нерідко криваве. Можливі носові й маткові кровотечі. АТ прогресивно знижується, пульс частий, ниткоподібний. Посилюється ціаноз, деякі ділянки шкіри набувають забарвлення, що нагадує трупні плями. Наростає задишка, з'являються рухове збудження, судоми. Менінгеальний синдром, як правило, різко виражений. Температура тіла, що спочатку була підвищена, знижується до субфебрильної, а нерідко до субнормальної. Розвивається типова клінічна картина шоку. Без адекватного лікування смерть може настати через 6—48 год від початку хвороби.

***Хронічний перебіг менінгококцемії*** спостерігають рідко. Характерними є тривала інтермітивна гарячка, поліморфний висип на шкірі, артрити і поліартрити, гепатолієнальний синдром.

***Менінгококовий менінгіт*** зазвичай починається гостро, з різкого ознобу і підвищення температури тіла до 38—40 °С. Лише у частини хворих за 1—5 днів з'являються продромальні ознаки назофарингіту. Захворювання характеризується вираженою загальною слабістю, болем в очних яблуках, особливо під час рухів очей, потім виникає головний біль у лобово-скроневій, рідше — у потиличній ділянці. Він швидко наростає, стає розлитим, виснажливим, стискального або розпирального характеру. Виникає блювання без попередньої нудоти, що не приносить хворому полегшення. Також спостерігають підвищену чутливість до всіх видів зовнішніх подразників (світлобоязнь, гіперакузія), млявість, загальмованість, порушення сну. При тяжких формах характерні розлади свідомості (сомноленція, сопор, кома). Швидко з'являються і наростають об'єктивні симптоми подразнення мозкових оболон (найчастіше ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга, нижній симптом Брудзінського). У більшості хворих визначають зниження черевних, періостальних і сухожилкових рефлексів, а також їх нерівномірність (анізорефлексія). Ураження черепних нервів виникають у перші дні хвороби і є оборотними. Найчастіше уражуються лицевий нерв, а також окорухові нерви (III, IV і VI пари), рідше — під'язиковий і трійчастий нерви.

***Менінгококовий менінгоенцефаліт*** характеризується тяжким перебігом, вираженими енцефалітними проявами у поєднанні з менінгеальним та інтоксикаційним синдромами. Загальномозкова симптоматика наростає швидко: до кінця 1-ї — початку 2-ї доби хвороби розвиваються розлади свідомості у вигляді глибокого сопору, що супроводжується психомоторним збудженням, судомами, нерідко зоровими або слуховими галюцинаціями. Одночасно з'являються і наростають менінгеальні ознаки: через 1 добу від початку хвороби у більшості хворих спостерігають характерну менінгеальну позу (хворий лежить на боці із зігнутими ногами і закинутою головою — поза лягавого собаки, або зведеного курка). Ознаки енцефаліту значно виражені в міру зменшення інтоксикації і набряку мозку. Визначається вогнищева мозкова симптоматика, частіше у вигляді пірамідної недостатності: парез мімічних м'язів за центральним типом, виражена анізорефлексія сухожилкових і періостальних рефлексів, патологічні симптоми, спастичні геміі й парапарези, рідше — паралічі з гіпер- або гіпостезією, розлади координації. Вогнищеві ураження речовини головного мозку проявляються також у вигляді ураження черепних нервів. Можуть виникати кіркові розлади — порушення психіки, часткова або повна амнезія, зорові та слухові галюцинації, ейфорія або депресивний стан. За цими ознаками неможливо відрізнити симптоми енцефаліту від проявів тяжкого ННГМ, однак більшість клініцистів вважає необхідним трактувати вищеназваний стан саме як менінгоенцефаліт.



**Мал. 39.** **Тяжка менінгококцемія з некрозом шкіри з гангреною пальців**

## УСКЛАДНЕННЯ

Найбільш тяжкими ускладненнями і такими, що трапляються часто в осіб молодого віку, є ННГМ, ІТШ, ГНН, анкілози суглобів, міокардіосклероз. Також можуть розвиватися тромбози великих судин із подальшим некрозом шкіри, гангреною пальців (мал. 39). При тяжкому менінгоенцефаліті виникають пролежні, судомний синдром, синус-тромбоз, сліпота, крововиливи у субдуральний простір або речовину мозку. У дітей можливі втрата слуху, гідроцефалія, зниження інтелекту.

При можливому зміщенні мозку вздовж церебральної осі розвивається вклинення мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір зі здавлюванням довгастого мозку. Стан проявляється наростанням ціанозу, судомами, згасанням рогівкового рефлексу, розвитком геміпарезу, брадикардією або тахікардією, лабільністю АТ зі схильністю його до зниження. Виникають порушення ритму дихання, а потім його зупинка. Через кілька хвилин зупиняється робота серця.

Прогноз на сьогодні є більш сприятливим при менінгококовому менінгіті — летальність становить близько 8 %, тоді як при менінгококцемії вона сягає 40 %, а при синдромі Уотергауса—Фрідеріксена підвищується до 80 %.

## ДІАГНОСТИКА

*Клінічна діагностика* ґрунтується на клінічних й епідеміологічних даних. До числа найважливіших клінічних ознак менінгококового менінгіту належать: молодий вік, груповий характер захворювань, гострий початок хвороби, виражені симптоми загальної інтоксикації, висока температура тіла, озноб, порушення сну, біль в очних яблуках і м'язах, оглушення або збудження, виражений менінгеальний синдром, ознаки якого наростають. Ураховуючи швидкий перебіг менінгококової інфекції, оптимальними термінами діагностики слід вважати перші 12 год від початку хвороби. Раціональне лікування, розпочате в ці терміни, приводить до одужання хворих.

Клінічна діагностика менінгококцемії ґрунтується на появі патогномонічного висипу, який з'являється на тлі вираженої гарячки та інтоксикації із симптомами шоку в 1-у добу хвороби у вигляді геморагічних елементів різної форми, забарвлення і розмірів; найчастіше він локалізується на сідницях, нижніх кінців-

ках, у пахвових ямках, на тулубі й верхніх повіках і має тенденцію до злиття.

У периферичній крові виявляють високий лейкоцитоз зі зрушенням нейтрофілів вліво, із 2-ї доби — різке збільшення ШОЕ. Вираженість змін у крові корелює з тяжкістю перебігу.

У стаціонарі для діагностики менінгококового менінгіту особливе діагностичне значення має люмбальна пункція. Під час пункції спинномозкова рідина витікає під підвищеним тиском. Наприкінці 1-ї доби хвороби вона, як правило, уже каламутна, нагадує молоко, яке долили у воду. У спинномозковій рідині виявляють виражений нейтрофільний плеоцитоз, певну клітинно-білкову дисоціацію, позитивні глобулінові реакції, знижений рівень глюкози і хлоридів.

Основним у *специфічній діагностиці* є бактеріологічний метод. Якщо при типовій менінгококцемії діагноз установлюють на основі клінічної картини, то при всіх інших формах необхідне бактеріологічне підтвердження. Матеріалом для дослідження найчастіше слугують змиви з носоглотки, мокротиння, кров, спинномозкова рідина, які висівають на кров'яний агар. Іноді діагноз можна підтвердити і бактеріоскопічно, грунтуючись на виявленні в крові і спинномозковій рідині внутрішньоклітинно розташованих грамнегативних диплококів зі спільною капсулою. Є необхідність посіву крові у всіх хворих із поєднанням гарячки і петехіального висипу. При епідемічних спалахах у деяких країнах проводять ПЛР. Методи серологічної діагностики, що грунтується на виявленні антитіл до менінгокока (РНГА), мають допоміжне значення; їх використовують для визначення серотипу збудника.

## ЛІКУВАННЯ

Рано розпочата й адекватна терапія дає змогу врятувати життя хворого і визначає сприятливий прогноз. Провідним напрямом лікування менінгококової інфекції є *етіотропна терапія*.

При менінгококовому назофарингіті (який підтверджений виділенням збудника) лікування проводять ципрофлоксацином по 0,5 мг 2 рази на добу протягом 5 днів або амоксициліном по 0,5 г 3 рази на добу протягом 5 днів. Зазначені препарати вживають усередину. Також призначають засоби, що зменшують запалення в носоглотці.

При менінгококовому менінгіті препаратами першої лінії виступають цефалоспорини 3-го покоління: цефтріаксон по 2,0 г 2 рази на добу внутрішньовенно або цефотаксим по 2,0 г 4 рази на добу внутрішньовенно. Також можна використовувати ципрофлоксацин 0,2 % — 200 мг/100 мл 2 рази на добу внутрішньовенно при непереносимості β-лактамних антибіотиків. Антибіотиком резерву є левоміцетину сукцинат по 1,0 г 4 рази на добу внутрішньом'язово. Навіть при дуже тяжкому перебігу менінгококового менінгоенцефаліту не слід уводити антибіотик у спинномозковий канал, оскільки це може спричинити небажані наслідки (епендиматит, спайковий процес, судомний синдром). Показниками ефективності лікування менінгококового менінгіту є нормалізація температури тіла і поліпшення стану хворого. На 5—6-у добу лікування необхідний контроль спинномозкової рідини. Основний критерій, який дає підставу для припинення антибіотикотерапії, — зниження плеоцитозу до 33 клітин в 1 мкл із переважанням лімфоцитів (75 % і більше). Рівень білка у спинномозковій рідині ще може залишатися збільшеним.

Лікування менінгококцемії сильними бактерицидними антибіотиками може призводити до виникнення ІТШ або посилювати вже існуючий. Через це у більшості країн, де відсутні можливості швидкої реанімаційної допомоги, призначати бензилпеніцилін не рекомендують. Унаслідок переважно бактеріостатичної дії левоміцетину сукцинату він є препаратом вибору при менінгококцемії у випадках, коли ІТШ уже розвинувся. Його призначають по 1,0 г 4 рази на добу внутрішньом'язово. Також застосовують цефтріаксон по 2,0 г 2 рази на добу внутрішньовенно або цефотаксим по 2,0 г 4 рази на добу внутрішньовенно.

Одночасно з етіотропними препаратами для лікування менінгіту призначають *патогенетичну терапію* (розчини глюкози, кристалоїдні полійонні розчини). Детоксикацію і регідратацію слід поєднувати з форсованим діурезом, для чого використовують салуретики разом з осмодіуретиками. За показаннями призначають анальгетики, снодійні та седативні препарати. Після гострого періоду показане відновлювальне лікування, що включає ноотропні препарати, стимулятори мозкової діяльності та ін.

Лікування менінгококцемії проводять за загальними правилами терапії невідкладних станів, що включає усунення ознак ІТШ, ДВЗ-синдрому, гіпоксії.

## ПРОФІЛАКТИКА

Основними заходами *неспецифічної профілактики* є раннє виявлення й ізоляція хворих, санація виявлених бактеріоносіїв ципрофлоксацином або цефтріаксоном, дотримання правил особистої гігієни, санітарно-освітня робота. У період сезонного підвищення захворюваності доцільно обмежити культурні й спортивні заходи.

*Специфічну профілактику* нині проводять поліцукридними вакцинами, що є моновалентними (серогрупа В), двовалентними (серогрупи А і С), тривалентними (серогрупи А, С і W) або чотиривалентними (серогрупи А, С, Y і W135). Із 2010 р. в країнах Африканського "менінгітного поясу" використовують кон'юговану вакцину проти серогрупи А, яка спричинює там найбільшу кількість випадків захворювання; вона має певні переваги над поліцукридною. Вакцини зумовлюють наростання титру антитіл і захист від хвороби із 5-го дня після одноразового введення, а через 2 тиж. імунітет сягає максимального рівня і зберігається протягом 2 років. Для екстреної профілактики менінгококової інфекції призначають також біцилін-5 внутрішньом'язово по 1,5 млн ОД одноразово, що створює захист протягом 1 міс.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Менінгококова інфекція — гостре антропонозне інфекційне захворювання з повітряно-краплинним механізмом передачі, спричинюване Neisseria meningitidis, яке перебігає у вигляді субклінічного ураження носоглотки, вираженого назофарингіту, менінгококцемії і гнійного менінгіту, рідше — з ураженням інших органів і систем.
- Захворюваність становить від 1 до 5 випадків на 100 тис. осіб у розвинених країнах і від 10 до 25 випадків на 100 тис. населення у країнах, що розвиваються. Під час епідемій вона сягає близько 1000 на 100 тис. населення. Летальність нині варіює від 10 до 20 %, підвищуючись аж до 40 % при менінгококцемії. До 20 % осіб, які перехворіли на тяжкі форми менінгококової інфекції, мають резидуальні наслідки, половині з них установлено групу інвалідності. Найвищі показники цієї хвороби визначають у "менінгітному поясі" в Африці на південь від Сахари, що простягнувся від Сенегалу на заході до Ефіопії на сході, в якому епідемії виникають через кожні 7—14 років.
- Збудником захворювання є менінгокок — представник роду Neisseria. Це грамнегативний диплокок із характерною формою (бобоподібною або у вигляді кавових зерен), який розташовується переважно внутрішньоклітинно, має капсулу, мікроворсинки, виробляє ендотоксин. Розрізняють 13 його серогруп, з яких представники серогруп A, B, C, Y і W135 відповідальні за розвиток абсолютної більшості випадків та епідемій менінгококової інфекції.
- Резервуар і джерело інфекції — людина: бактеріоносій, хворий на гострий назофарингіт або генералізовану форму. Механізм зараження — повітряно-краплинний. Збудник передається із крапельками слизу при кашлі, чханні, розмові. Природна сприйнятливість людей висока, після перенесеної хвороби зберігається тривалий імунітет. Це типова дитяча інфекція, діти віком до 5 років становлять понад 70 % усіх хворих.
- У патогенезі хвороби чітко виокремлюють три стадії: колонізація слизової оболонки менінгококами, потрапляння їх у кров, виникнення органних уражень.
- Менінгококовий менінгіт є найчастішою формою генералізації процесу, проявляється гострим розвитком у молодому віці, ознаками менінгеального синдрому, нейтрофільного плеоцитозу.
- Основний клінічний симптом менінгококцемії — це патогномонічний геморагічний висип, який з'являється в 1-у добу хвороби; елементи висипу різної величини, форми, забарвлення, мають неправильні зірчасті обриси, щільні на дотик і трохи підвищуються над поверхнею шкіри.
- До найчастіших ускладнень менінгококової інфекції належать ІТШ, синдром Уотергауса—Фрідеріксена, ННГМ, тромбози великих судин із подальшою гангреною пальців.
- Основним методом специфічної діагностики є бактеріологічний. Матеріалом для дослідження слугують змиви з носоглотки, мокротиння, кров, спинномозкова рідина, які висівають на кров'яний агар. Діагноз можна підтвердити бактеріоскопічно, ґрунтуючись на виявленні в крові і спинномозковій рідині внутрішньоклітинно розташованих грамнегативних диплококів зі спільною капсулою.
- Для лікування менінгококового менінгіту парентерально призначають цефтріаксон, цефотаксим, ципрофлоксацин. Левоміцетину сукцинат є препаратом вибору для лікування менінгококцемії із проявами ІТШ.
- Специфічна профілактика включає застосування полівалентних поліцукридних, мембранно-білкових і кон'югованих вакцин.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення менінгококової інфекції.
2. Яка актуальність хвороби на сучасному етапі?
3. Опишіть етіологію менінгококової інфекції.
4. Назвіть основні епідеміологічні ознаки менінгококової інфекції.
5. Опишіть патогенез захворювання.
6. Наведіть класифікацію менінгококової інфекції згідно з МКХ-10.
7. Перерахуйте клінічні прояви різних форм менінгококової інфекції.
8. Схарактеризуйте висип при менінгококцемії.
9. Які ускладнення виникають при цьому захворюванні?
10. За допомогою яких методів проводять специфічну діагностику менінгококової інфекції?
11. Назвіть принципи лікування різних форм захворювання.
12. Перерахуйте заходи профілактики менінгококової інфекції.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Яке твердження характеризує патогномонічний висип при менінгококцемії?**

A. Одиничні розеоли на шкірі живота

B. Плямисто-папульозний висип на обличчі, тулубі, долонях і підошвах

C. Дрібноточковий висип на тлі гіперемії (симптом капюшона)

D. Геморагічний "зірчастий" висип на нижніх кінцівках, сідницях

E. Пустульозний висип на обличчі, верхніх кінцівках, тулубі

2. **У гемограмі при менінгококцемії виявляють:**

A. Лейкоцитоз зі зрушенням формули вліво

B. Лейкопенію

C. Лімфоцитоз, моноцитоз, наявність віроцитів

D. Нормальну кількість лейкоцитів

E. Анеозинофілію, ретикулоцитоз

3. **Провідним фактором патогенезу синдрому Уотергауса – Фрідеріксена є:**

A. Анафілактичний шок

B. ННГМ

C. ССН

D. ІТШ

E. Гостра недостатність надниркових залоз

4. **Етіологічним чинником менінгококової інфекції є:**

A. Coronavirus

B. Bacillus anthracis

C. Neisseria meningitidis

D. Plasmodium vivax

E. Salmonella typhi

5. **До можливих ускладнень менінгококцемії належить:**

A. ІТШ

B. Анафілаксія

C. ГПЕ

D. Перфорація тонкої кишки з перитонітом

E. Алгід

6. **Який основний метод специфічної діагностики менінгококової інфекції?**

A. Інструментальний

B. Серологічний

C. Вірусологічний

D. Бактеріологічний

E. Біологічний

7. **Антибіотиком вибору при менінгококцемії з проявами ІТШ є:**

A. Бензилпеніцилін

B. Стрептоміцин

C. Ампіцилін

D. Левоміцетину сукцинат

E. Лінкоміцин

8. **Антибіотиком вибору при менінгококовому менінгіті є:**

A. Стрептоміцин

B. Цефотаксим

C. Лінкоміцин

D. Еритроміцин

E. Канаміцин

9. **Який механізм передачі менінгококової інфекції?**

A. Фекально-оральний

B. Повітряно-краплинний

C. Трансмісивний

D. Парентеральний

E. Контактний

10. **Джерелом інфекції при менінгококовій інфекції є:**

A. Свійські тварини і птахи

B. Хвора людина і бактеріоносій

C. Дикі тварини і птахи

D. Птахи і гризуни

E. Ссавці і щури

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – D; **2** – A; **3** – E; **4** – C; **5** – A; **6** – D; **7** – D; **8** – B; **9** – B; **10** – B.

# ВІСПА МАВП

**Віспа мавп** (англ. monkeypox) – вірусне зоонозне захворювання, що спричиняється вірусом віспи мавп із родини поксвірусів. Хвороба нагадує знищену в природі натуральну віспу, проте перебігає легше. Вірус мавпячої віспи може передаватися людині від деяких диких тварин, зокрема приматів та гризунів, але його природний резервуар остаточно невідомий. Також збудник може поширюватися від людини до людини під час тісного контакту з інфікованою особою чи матеріалом, зараженим вірусом, або під час контакту з краплинами слизу від інфікованої людини.

## ВСТУП

У 1970 р., коли натуральна віспа була майже ліквідована, серед людей був ідентифікований раніше

нерозпізнаний ортопоксвірус — вірус мавпячої віспи. Перший випадок захворювання зареєстровано у провінції Екватер (Демократична Республіка Конго), коли у 9-річного хлопчика виникла хвороба, схожа на натуральну віспу, яка врешті була визначена Всесвітньою організацією охорони здоров'я як віспа мавп. Ретроспективно, подібні випадки, що мали місце в 1970—1971 рр. у Кот-д'Івуарі, Ліберії, Нігерії та Сьєрра-Леоне, були також віднесені до віспи мавп.

Хвороба не виходила за межі регіонів, обмежених тропічними лісами Центральної та Західної Африки до 2003 р., коли вперше були зареєстровані випадки захворювання у Західній півкулі. Наприкінці весни 2003 р. на середньому заході Сполучених Штатів Америки було виявлено кілька осіб, у яких з'явилася гарячка, висип, респіраторні симптоми та лімфаденопатія після контакту з хворими домашніми луговими собачками (вид Cynomys), інфікованими вірусом віспи мавп.

У травні 2022 р. Сполучене Королівство повідомило про 9 випадків віспи мавп. Пацієнт із першим підтвердженим випадком приїхав із Нігерії. Після цього випадку було 2 підтверджені передачі в сім'ї пацієнта іншому дорослому та дитині. Департамент охорони здоров'я Массачусетса 18 травня 2022 р. оголосив про підтверджений випадок мавпячої віспи у дорослого чоловіка, який нещодавно відвідав Канаду. Станом на 26 травня 2022 р. зафіксовано епідемію хвороби в світі, у 23 неендемічних країнах підтверджено 257 випадків та підозрюється 120.

## ЕТІОЛОГІЯ

Вірус мавпячої віспи (MPV або MPXV) — зоонозний вірус роду Orthopoxvirus, родини Poxviridae, що складається з дволанцюгової ДНК. Це один із ортопоксвірусів людини, до яких входять віруси натуральної віспи, коров'ячої віспи, вісповакцини, хоча він не є їх безпосереднім нащадком.

Наразі відомі варіації вірулентності вірусу в ізолятах із Центральної Африки, де виділені штами були більш вірулентними, порівняно зі штамами, отриманими із Західної Африки. У двох регіонах виявлено різні генетичні клади вірусу, які назвали кладою басейну Конго та західноафриканською. Зараження останньою спричинює хвороби з легшим клінічним перебігом порівняно з тими, що спричинюють віруси з клади басейну Конго.

Вірус здатний добре рости та розмножуватись в оболонці курячих ембріонів.

Дослідження продемонстрували, що за своїми серологічними властивостями вірус віспи мавп перебуває ближче до вірусу натуральної віспи, ніж до вірусів вакцини і коров'ячої віспи.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Віспа мавп, як встановлено, ендемічна для регіону вологих тропічних лісів Африки. Вірус може передаватися людині від різних диких тварин, хоча головним чином від приматів і гризунів. Були проведені дослідження на наявність нейтралізувальних антитіл проти вірусу віспи мавп. Антитіла виявлені в домашніх свиней, гамбійських щурів, слонових землерийок, деяких білок. Доведено високу сприйнятливість до вірусу віспи мавп американських лугових собачок і можливість передачі між ними збудника повітряно-краплинним механізмом.

Передача від тварини до людини може відбуватися внаслідок укусу чи подряпини інфікованою твариною, вживанням у їжу інфікованого м'яса або прямого чи непрямого контакту з біологічними рідинами інфікованої тварини.

Передача від людини до людини відбувається за допомогою аерогенного механізму (кашель, чхання), прямого контакту з елементами шкірного висипу або біологічними рідинами пацієнта. Також можливою є передача внаслідок контакту з об'єктами, забрудненими вірусом (одяг, білизна або рушники). Однак передача між людьми не є надто поширеною і швидкою. Передача через краплини слизу зазвичай вимагає тривалого тісного контакту з хворим. Можливою є перинатальна передача у вагітних. На сьогодні немає підтвердження щодо передачі статевим шляхом.

Наразі більшість випадків мавпячої віспи зареєстровано в 11 африканських країнах (Демократична Республіка Конго, Нігерія, Бенін, Центральноафриканська Республіка, Республіка Конго, Сьєрра-Леоне, Камерун, Кот-д'Івуар, Габон, Ліберія та Південний Судан). Більшість випадків реєструється в сільських районах басейну Конго та Західної Африки, особливо в Демократичній Республіці Конго, де реєструвався значний спалах з 1996 по 1997 рік.

У травні 2022 р. були виявлені групові випадки мавпячої віспи у кількох неендемічних країнах, які не мали прямих зв'язків з ендемічними територіями, що є досить нетиповим для цього захворювання.

Імунітет проти натуральної віспи і віспи корів захищає й від віспи мавп.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез віспи мавп у людини дуже дотичний до патогенезу віспи, за винятком того, що проникнення вірусу з джерела дикої природи, ймовірно, відбувається через невеликі пошкодження шкіри або слизових оболонок ротової порожнини. У деяких випадках передача вірусу від людини до людини також може відбуватися через дихальні шляхи.

Вірус спочатку локалізується в клітинах СМФ, виділяється в кров, а потім знову повертається в клітини шкіри. Рання реплікація MPV відбувається внутрішньоклітинно в місці інокуляції, ймовірно, в клітинах сполучної тканини.

MPV вперше виявляється в місці проникнення, що асоціюється з інтенсивною запальною реакцією з подальшим некрозом, фагоцитозом, васкулітом і пояснюється локальною реплікацією MPV. Такі ранні клітинні зміни передують міграції вірусу до інших клітинних локусів через регіональні лімфатичні та судинні протоки (первинна віремія). MPV транспортується в лімфі до регіонарних лімфатичних вузлів, а також із током крові до селезінки, мигдаликів і кісткового мозку. Ці органи є вогнищами вторинної реплі-

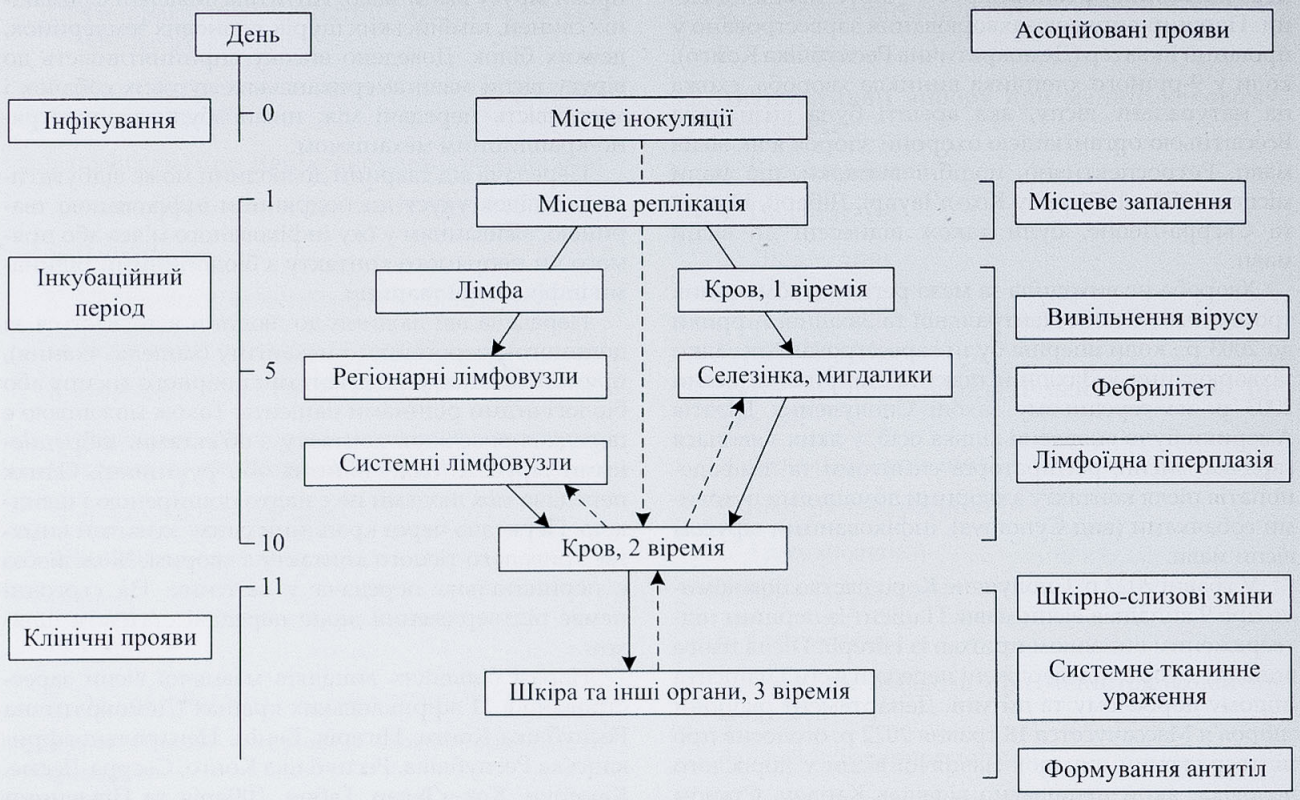



**Схема 1.** **Патогенез віспи мавп (адаптовано з Cho CT et al., 1973)**

кації збудника і забезпечують безперервність стійкої віремії. Надалі відбувається міграція вірусу до третинних органів-мішеней (шкіра, яєчка тощо), що результує у типовий клінічно впізнаваний перебіг захворювання (схема 1).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Інкубаційний період становить 4—20 днів, у середньому 8—12. У певної кількості хворих є легкий або субклінічний перебіг. Проте при тяжчому перебігу хвороба починається раптово, з гарячки, міалгій і головного болю. Можливі нудота, блювання, втрата апетиту, фарингіт, задишка і кашель з мокротинням або без нього, пропрація.

Подальша динаміка хвороби, строки появи й еволюція елементів висипу практично аналогічні таким при натуральній віспі, однак за перебігом більше нагадують такі при легкому або середньотяжкому перебігу. Зрідка відзначають тяжкі геморагічні варіанти. Висип з'являється на слизових оболонках порожнини рота, кон'юнктиві й рогівці, статевих органах. Спочатку виникає на голові, а потім швидко поширюється на тулуб і кінцівки, охоплюючи також долоні й підошви. Більшість елементів висипу діаметром 3—15 мм. Хоча пустули, які утворилися, бувають великими, до 5—10 мм у діаметрі, після їхнього підсихання і відпадання скоринок формуються більш поверхневі рубці, ніж при натуральній віспі, хоча й також чітко помітні, що може створити косметичні проблеми і, відповідно, психологічні ускладнення. Тривалість висипу до 2—3 тиж., допоки всі пустули не перетворяться на кірочки. Елементи висипу не є болючими, проте біль може з'явитися в разі приєднання вторинної гнійної інфекції. Висип може перебігати разом із помірним свербежем.

Головна відмінність віспи мавп — наявність майже в 90 % захворілих лімфаденіту. Його поява частіше поєднується з гарячкою, але може на 1—2 дні відставати від неї. Моливе збільшення шийних, пахвинних, пахвових лімфатичних вузлів ізольовано в одній ділянці або генералізовано. Збільшення лімфатичних вузлів передує появі віспяного висипу. У подальшому окремі лімфовузли здатні нагноїтися.

В африканських спалахах у 20 % невакцинованих пацієнтів розвинувся зливний еритематозний висип на обличчі та верхній частині тулуба, який деякі автори назвали септицемічним висипом при віспі мавп.

Розмаїття у перебігу захворювання пояснюється багатьма факторами, зокрема: чи була попередня вакцинація проти натуральної віспи, якій був вік, стан харчування та яка імунокомпетентність.

## ДІАГНОСТИКА

Клінічна діагностика включає оцінювання певних критеріїв.

*Підозрюваний випадок*

Наявність у хворого контакту, який відповідає поточним епідеміологічним критеріям. Це поява гарячки або незрозумілого висипу та 2 або більше інших ознак чи симптомів, з появою першої ознаки

або симптому щонайбільше через 21 день після контакту, що відповідає епідеміологічним критеріям. Ознаки:

1. Озноб та/або пітливість.
2. Лімфаденопатія.
3. Біль у горлі.
4. Кашель.
5. Задишка.
6. Головний біль.
7. Міалгії.

*Підтверджений випадок*

Відповідає 1 або більше з таких лабораторних критеріїв:

1. Виділення вірусу віспи мавп у культурі із зразка, отриманого від хворого.
2. Позитивна ПЛР у зразку, отриманому від пацієнта.
3. Виявлення ортопоксвірусу за допомогою електронної мікроскопії у зразках, отриманих від пацієнта за відсутності впливу інших ортопоксвірусів.
4. Виявлення ортопоксвірусу імуногістохімічними методами у зразках, отриманих від пацієнта за відсутності впливу іншого ортопоксвірусу.

*Лабораторна діагностика.* Вірусну культуру отримують шляхом дослідження з орофарингеального або носоглоткового мазка. Також досліджують зразок верхівки везикули чи пустули. Проводять ПЛР для виявлення ДНК вірусу віспи мавп. Вона може відрізнити й дві клади MPXV.

Проводять ІФА, досліджуються на наявність IgM парні сироватки в динаміці.

Нещодавній пілотний тест Tetracore Orthopox BioThreat Alert надав багатообіцяючі результати, використовуючи зразки ураження при гострих ортопоксвірусних хворобах.

## ЛІКУВАННЯ

Усіх хворих госпіталізують, їм забезпечують протиепідемічний режим розміщення, виключаючи можливість внутрішньолікарняного поширення інфекції. Використовують як етіотропну терапію метисазон (по 0,6 г 2 рази на день протягом 4—7 діб), який було свого часу застосовано при лікуванні натуральної віспи.

У зв'язку з тим що після розкривання пустул можливе приєднання вторинної інфекції, рекомендоване призначення антибіотиків широкого спектра дії. Тривалість курсу антибактерійної терапії визначають індивідуально.

Важливе значення має догляд за хворим. Їжа має бути рідка, малосольна, не містити екстрактивних і подразнювальних речовин, щоб не збільшувати можливий свербіж. Після кожного споживання їжі слід проводити ретельну обробку порожнини рота 2—5 % розчином борної кислоти. Її також можна використовувати для промивання очей. Шкіру слід протирати розчином калію перманганату (1 : 5000), камфорного спирту тощо. Під час ранньої реконвалесценції можна обмивати хворих у ванні зі слабким розчином калію перманганату (рожеве забарвлення води).

У разі вираженої інтоксикації слід проводити дезінтоксикаційну терапію, а при великих висипних поверхнях, коли відбувається рясна втрата рідини, необхідно коригувати водно-електролітний баланс і КОС.

За тяжкого перебігу можливе призначення глюкокортикостероїдів, особливо у тих випадках, якщо не виключається крововилив у кору надниркових залоз. За показаннями застосовують серцеві і судинні засоби. За наявності геморагічного синдрому показане переливання свіжої або замороженої плазми.

Наразі є ще один ефективний етіотропний препарат проти поксвірусів — тековірімат (TPOXX®). Препарат пригнічує функцію основного білка вірусної оболонки, необхідного для існування поксвірусів поза клітиною. Таким чином, віруси не можуть вийти із зараженої клітини, а також не відбувається поширення їх всередині організму.

## ПРОФІЛАКТИКА

У побутовому приміщенні, де перебував пацієнт, проводять ретельну остаточну дезінфекцію, а контактним особам встановлюють карантин терміном на 21 день як при натуральній віспі. Одночасно їм слід призначити метисазон, що додатково зменшує ризик зараження контактних. Щоб уникнути зараження медичних працівників та тісних контактів, слід застосовувати бар'єрні заходи безпеки.

Ізоляцію хворого потрібно продовжувати доти, поки не зійде останній елемент висипу.

Використовуються вакцини проти натуральної віспи.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Вакцини, використані під час програми ерадикації натуральної віспи, також забезпечують захист від віспи мавп. Були розроблені новітні вакцини, одна з яких була схвалена для профілактики віспи мавп.
- Віспу мавп спричинює вірус віспи мавп, представник роду Orthopoxvirus, родини Poxviridae.
- Віспа мавп, як правило, є хворобою, яка минає самостійно, симптоми тривають від 2 до 4 тиж. Можуть виникнути тяжкі випадки, особливо у людей похилого віку, з імунодефіцитом.
- Віспа мавп передається людині під час тісного контакту з інфікованою людиною або твариною, чи з матеріалом, зараженим вірусом.
- Вірус віспи мавп передається від однієї людини до іншої під час тісного контакту з ушкодженнями, рідинами організму, дихальним секретом та забрудненими матеріалами, такими як постільна білизна.
- Віспа мавп — це вірусне зоонозне захворювання, яке трапляється переважно в районах тропічних лісів Центральної та Західної Африки та іноді експортується в інші регіони.

- Віспа мавп менш заразна, ніж натуральна віспа.
- Віспа мавп, у характерних випадках клінічно проявляється гарячкою, везикульозно-пустульозним висипом і збільшенням лімфатичних вузлів.
- Для лікування використовують метисазон і тековірімат.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Що таке віспа мавп?
2. Де зазвичай зустрічається віспа мавп?
3. Які симптоми віспи мавп?
4. Чи можуть люди померти від віспи мавп?
5. Як віспа мавп передається від тварин до людей?
6. Як віспа мавп передається від людини до людини?
7. Хто ризикує захворіти на віспу мавп?
8. Чи є вакцина від віспи мавп?
9. Яке лікування віспи мавп?

# ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Вірусні гепатити (ВГ; лат. *hepatitis virosae*, англ. *viral hepatitis*) — велика група інфекційних захворювань із переважним ураженням печінки, які мають подібну клінічну картину, але різняться за етіологією, патогенезом, тяжкістю перебігу і наслідками.

Натепер відомі 8 збудників ВГ, що належать до різних таксономічних груп: A, B, C, D, E, GB-вірусу C, TT і SEN. Роль останніх трьох у патології людини ще вивчається.

Найбільшу небезпеку для суспільної охорони здоров'я мають ВГ із гемоконтактним і вертикальним механізмами передачі — B, C, D. Перш за все така небезпека пов'язана з тим, що ці віруси мають різного ступеня вираженості хроніогенний потенціал, що значно підвищує імовірність виникнення небезпечних віддалених наслідків — хронічних форм захворювання, цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), які, у свою чергу, впливають на якість життя хворих і спричиняють значні економічні збитки. Серед усіх ВГ найбільший хроніогенний потенціал властивий ВГС — близько 85 %. ВГ із фекально-оральним механізмом передачі — ВГА і ВГЕ, незважаючи на значне поширення у світі, мають менші соціальні наслідки.

При всіх ВГ у печінці виникають подібні патоморфологічні зміни — мезенхімально-запальний, цитолітичний, холестатичний синдроми, але механізм їх виникнення (тобто ушкодження тканини печінки) різний. Так, HAV, HCV, HDV справляють пряму цитопатогенну дію, HBV — опосередковану дію внаслідок ураження імунної системи. Подібні патоморфологічні зміни зумовлюють і подібність лабораторних показників.

*Синдром цитолізу гепатоцитів* — локальне ураження мембрани гепатоцитів, унаслідок чого деякі ферменти (АлАТ, АсАТ, ГГТП, $ЛДГ_5$ та ін.), що містяться в ній, можуть проникати у кров; їхня активність визначається як лабораторні маркери цитолізу. Також у результаті цитолізу в крові з'являються різні фракції білірубіну. Основною функцією гепатоциту є захоплення непрямого білірубіну з крові, його перетворення на прямий білірубін шляхом кон'югації із глюкуроновою кислотою (глюкуронізація) і виведення із клітини (гепатоциту) у жовчні протоки. При неускладнених формах ВГ порушується лише функція виведення білірубіну з гепатоциту, зв'язування із глюкуроновою кислотою не змінюється, унаслідок чого в крові підвищується концентрація прямого білірубіну. Навпаки, при масивному гепатонекрозі (що зумовлює ознаки печінкової недостатності) страждає і процес глюкуронізації, тому в крові концентрація непрямого білірубіну зростає аж до його переважання над прямою фракцією. Таким чином, фракції білірубіну є одним із лабораторних показників тяжкості перебігу ВГ.

Під час оцінювання біохімічних маркерів цитолізу слід ураховувати, що АлАТ, ГГТП і $ЛДГ_5$ є цитоплазмовими ферментами, а АсАТ — цитоплазмово-мітохондріальним ферментом (співвідношення у клітині — 1 : 3). Це також важливо для визначення тяжкості ураження гепатоцитів (при тяжкому ураженні збільшується частка цитоплазмово-мітохондріальних ферментів) й уточнення його етіології (наприклад, значно підвищена активність ГГТП свідчить про наявність токсичного чинника або прогресивного фіброзу печінки). Клінічно цитоліз проявляється загальною слабістю, жовтяницею, потемнінням сечі й посвітлішанням калу, збільшенням печінки. Виражений цитоліз інколи може супроводжуватися гарячкою.

*Синдром холестазу* — зменшення кількості жовчі, яка надходить у дванадцятипалу кишку. Це тяжкий синдром, що погано піддається лікуванню. Виділяють позапечінковий (при обтурації позапечінкових жовчних шляхів) і внутрішньопечінковий (при паренхіматозних ураженнях печінки, у тому числі при ВГ) холестаз. Основними лабораторними маркерами холестазу є підвищення в крові активності ЛФ, ГГТП, рівня жовчних кислот, холестерину і прямого білірубіну.

До провідних клінічних проявів синдрому холестазу належать свербіж шкіри, жовтяниця, при тривалому перебігу — ксантоми, ксантелазми, темна сеча. У таких хворих підвищений ризик розвитку ендотоксинемії та різних септичних ускладнень, особливо в осіб похилого віку. Під час огляду хворого привертає увагу жовтяниця із зеленуватим відтінком, розчухи шкіри. Дефіцит надходження жовчі у кишки супроводжується появою стеатореї, синдрому мальабсорбції. При тривалому холестазі (3—5 років) розвивається цироз печінки.

*Мезенхімально-запальний синдром* проявляється проліферативно-інфільтративними процесами і характеризується зміненими білково-осадовими пробами (нині частіше використовують тимолову пробу).

### ПАТОМОРФОЛОГІЯ

При *гострих гепатитах* печінка зазвичай збільшена, із заокругленими краями, гіперемована ("червона



**Мал. 40. Печінка на автопсії при фульмінантному вірусному гепатиті** (дифузний гепатонекроз з імбібіцією паренхіми білірубіном)

печінка"). У тяжких випадках, що закінчуються смертю, печінка зменшується в розмірах, капсула зморщена. На розрізі — жовта, строката внаслідок чергування зон гіперемії і некрозу (мал. 40). У разі підгострої дистрофії печінка ще строкатіша: жовтувато-зелені ділянки чергуються з червоними (підгостра червона дистрофія). Патоморфологічні зміни охоплюють паренхіму печінки, жовчовивідні міжчасточкові проточки характеризуються поліморфізмом змін і залежать від стадії процесу.

У період розпалу хвороби виявляють такі варіанти дистрофічних змін:

1. Зерниста дистрофія — найчастіший тип дистрофічних змін. Характеризується збільшенням клітин; гепатоцити заокруглені, цитоплазма розріджена, грубозерниста. Така дистрофія охоплює клітини всієї печінкової часточки.

2. Гідропічна дистрофія: клітини набряклі, цитоплазма прозора, ядра погано забарвлюються, інколи в них помітні ознаки каріолізису. Переважно уражуються перицентральні ділянки часточок. Такий вид дистрофії розглядають як коліквaційний некроз. При значному набряку клітини сильно збільшуються, набувають форми кулі або балона (балонна дистрофія); виглядають пустими, нагадують клітини рослин, лише у перинуклеарних відділах незначні скупчення білка. Глікоген у клітинах відсутній.

3. Коагуляційна дистрофія. Гепатоцити значно зменшуються, цитоплазма ущільнюється, інтенсивно забарвлюється. У частині клітин ядра не помітні. Округлі утвори з малими органелами (тільця Каунсільмена) вважають клітинами, зміненими внаслідок коагуляційного некрозу.

При *холестатичних формах* ВГ спостерігається відкладання пігменту в гепатоцитах, розширення жовчовивідних проточок у центральних ділянках і портальних трактах. При фульмінантному гепатиті множинні вогнища коліквaційного і коагуляційного некрозу, переважно у центральних ділянках часточок печінки, зливаються у масивні некрози з порушенням архітектоніки паренхіми. Виявляють розширені синусоїди, численні крововиливи. Якщо процес припиняється і починається регенерація, то в ділянках збереженої паренхіми з'являються вузли регенерації, що складаються із 2—3-ядерних гепатоцитів. На місці некротичних змін виникають великі ділянки сполучної тканини.

Морфологічним свідченням *хронічних гепатитів* разом із ВГ-маркерними позитивними результатами є наявність фіброзу, лімфогістіоцитна інфільтрація, некрози (ступінчастий або мостоподібний), балонна або жирова дистрофія гепатоцитів. За інтенсивністю цих ознак у біопсійному матеріалі визначають гістологічну активність хронічного гепатиту. Таким чином, під час оцінювання тяжкості процесу в печінці враховують ступінь клінічної активності (клініко-лабораторні дані) та індекс гістологічної активності (ІГА). Основним критерієм активності хронічного вірусного гепатиту насамперед є вираженість змін ІГА, допоміжними критеріями можуть бути ступінь печінкової інтоксикації, астеновегетативного, диспепсичного, автоімунного синдромів, рівень підвищення активності АлАТ і АсАТ, ступінь збільшення печінки і селезінки, порушення білково-синтетичної та інших функцій печінки.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у розділі I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Вірусні гепатити" виділяють:

- B15 Гострий ВГА
  - B15.0 ВГА з печінковою комою
  - B15.9 ВГА без печінкової коми
- B16 Гострий ВГВ
  - B16.0 Гострий ВГВ з дельта-агентом (коінфекція) і печінковою комою
  - B16.1 Гострий ВГВ з дельта-агентом (коінфекція) без печінкової коми
  - B16.2 Гострий ВГВ без дельта-агента з печінковою комою
  - B16.9 Гострий ВГВ без дельта-агента і без печінкової коми
- B17 Інші гострі ВГ
  - B17.0 Гостра дельта-суперінфекція у вірусоносія ВГВ
  - B17.1 Гострий ВГС
  - B17.2 Гострий ВГЕ
  - B17.8 Інші уточнені гострі ВГ
  - B17.9 Гострий ВГ, неуточнений
- B18 Хронічний ВГ
  - B18.0 Хронічний ВГВ з дельта-агентом
  - B18.1 Хронічний ВГВ без дельта-агента
  - B18.2 Хронічний ВГС
  - B18.8 Інший хронічний ВГ
  - B18.9 Хронічний ВГ, неуточнений
- B19 ВГ неуточнений
  - B19.0 Неуточнений ВГ з печінковою комою
  - B19.9 Неуточнений ВГ без печінкової коми

При гострому перебігу ВГ виникає розмаїття клінічних проявів — від субклінічного (безсимптомного) та інапарантного (найлегшого) до фульмінантного (найтяжчого). Патоморфологічною ознакою тяжкості перебігу є ступінь некрозу печінки, але оскільки вона не має больових рецепторів, основним критерієм оцінювання тяжкості перебігу захворювання є самопочуття хворого.

До клінічних критеріїв тяжкості належать:

- загальна слабість, запаморочення;

- відчуття "провалювання";
- страхітливі сновидіння або безсоння;
- анорексія, нудота;
- м'яка консистенція печінки, зменшення її розмірів;
- поява печінкового запаху (foetor hepatica);
- будь-які прояви геморагічного синдрому (кровоточивість ясен, геморагії на шкірі, шлунково-кишкові, маткові, носові кровотечі тощо);
- зміна брадикардії на тахікардію;
- іноді — порушення зору та слуху.

Найбільш прогностично несприятливими є так звані фульмінантні (від лат. *fulmen* — блискавичний) форми ВГ. Вони характеризуються швидким наростанням печінкової недостатності впродовж кількох днів або навіть годин, що свідчить про масивний некроз печінки і накопичення у крові церебротоксичних речовин. Гостра печінкова недостатність (ГПН) проявляється різким погіршенням загального стану, слабістю, що прогресивно наростає, постійною нудотою, багаторазовим блюванням, анорексією. Жовтяниця зазвичай посилюється. За початком і швидкістю виникнення симптомів печінково-клітинної недостатності виділяють різні варіанти перебігу фульмінантного гепатиту — від кількох годин від початку хвороби (із летальним наслідком у 1-у добу) до 2—9 тиж. із повільнішим розгортанням симптомів. Зрідка фульмінантний гепатит може розвиватися при відносно невисокій гіпербілірубінемії, іноді стан погіршується на тлі зменшення жовтяниці. Характерним є геморагічний синдром: численні петехії, екхімози на шкірі; блювотні маси зазвичай із домішкою свіжої крові або нагадують кавову гущу; кровоточивість у місці ін'єкцій. Виникають носові, шлункові, кишкові, маткові кровотечі, іноді — гематурія. У частини хворих знижується діурез, з'являються одутлість обличчя і набряки повік, трохи пізніше зрідка може розвиватися асцит. Ураження ССС супроводжується тахікардією, артеріальною гіпотензією. На ЕКГ у частини хворих визначають подовження інтервалу $Q-T$ із широким зубцем $T$. Уражуються й інші органи і системи (у стадії коми розвивається пневмонія, іноді — набряк легень та ін.).

Характерною ознакою є прогресивне зменшення розмірів печінки. Спочатку вона стає дряблою, м'якою, "тістуватою", зі стоншеним краєм, болючою під час пальпації; нерідко виникає мимовільний біль. Також виявляють зменшення зони печінкової тупості. У разі прогресування процесу розміри печінки швидко (протягом кількох годин — 1—2 днів) зменшуються, вона стає недоступною для пальпації, печінкова тупість не визначається (симптом пустого підребер'я). Небезпечним проявом масивного некрозу печінки є печінковий запах, зумовлений посиленим розпадом білка і порушенням процесів деметилювання з метіоніну, унаслідок чого в повітрі, що видихається, значно підвищується рівень метилмеркаптану.

Перебіг фульмінантного ВГ поділяють на стадії за ступенем нервово-психічних розладів (гостра печінкова енцефалопатія — ГПЕ), спричинених накопиченням у крові церебротоксичних речовин:

*I стадія (прекома 1)* — стадія провісників. Характерні емоційна лабільність (ейфорія, що змінюється апатією, нудьгою, пригніченим станом), психічна стомлюваність. Сон поверхневий, неспокійний, чутливий, бувають страхітливі сновидіння; постійно виникає інверсія сну (сонливість удень, безсоння вночі). Наявні рухові розлади, зазвичай досить рано змінюється почерк ("проба письма"), дещо пізніше хворі не можуть скласти із сірників просту геометричну фігуру. Зміни на ЕЕГ мінімальні.

*II стадія (прекома 2, "загрозлива кома")*. Свідомість сплутана: хворі дезорієнтовані в часі, просторі й особистості. Періодично непритомніють, багато сплять, монотонно кричать, стогнуть; характерні провали в пам'яті. Найпростіші завдання типу "показати язик", "закрити очі" тощо виконують із зусиллям. Поведінка немотивована (шукають неіснуючі предмети та ін.). Періодично виникає психомоторне збудження, яке часто супроводжується клоніко-тонічними судомами. Під час нападів збудження хворі агресивні, намагаються вставати, бігти; можуть бути галюцинації (печінковий делірій). Психомоторне збудження змінюється депресією, сонливістю. Нервово-м'язовий статус типовий: координація порушена, рухи загальмовані, обережні, переривчасті; з'являється періодичне посіпування м'язів. Характерний тремор язика, може виникати астериксис (печінковий тремор) — тремтіння пальців, кінцівок. Очні, сухожилкові й черевні рефлекси знижені, ністагм. Унаслідок парезу кишок наростає метеоризм. На ЕЕГ виявляють характерні порушення і дезорганізацію альфа-ритму, стійкі тета- і дельта-хвилі.

*III стадія (кома 1)*. Повне порушення свідомості, однак зі збереженням реакції на сильні зовнішні подразники (біль, холод). Хворі неспокійні. Характерні маскоподібне обличчя, посіпування м'язів, стереотипні рухи; тремор посилюється, судоми частішають. Виникають ригідність потиличних м'язів, гіперкінези, патологічні рефлекси Бабінського, Гордона, клонус стопи. Зіниці розширені, реакція на світло млява ("блукаючі" очі). Сухожилкові рефлекси різко знижені, рогівковий рефлекс ослаблений. У зв'язку з парезом непосмугованих м'язів настає затримка сечі при переповненому сечовому міхурі, виникає значне здуття живота. На ЕЕГ порушення різко виражені, переважають гіперсинхронні дельта-хвилі.

*IV стадія (кома 2, заключна стадія печінкової коми, глибока кома)*. Початком її вважають повне зникнення реакції на сильні зовнішні подразники. Хворий непритомний. Розлади нервово-психічного статусу максимально виражені, арефлексія. Характерні глибокі розлади дихання: періодичне дихання за типом Куссмауля або Чейна—Стокса, швидко настає параліч дихання.

## ДІАГНОСТИКА

До лабораторних критеріїв тяжкості перебігу належать:

- підвищення рівня непрямого білірубіну в крові;
- зниження рівня прямого білірубіну в крові;
- зниження активності амінотрансфераз, насамперед АлАТ;
- зниження рівня альбуміну крові;
- зниження протромбінового індексу (ПТІ);
- у гемограмі — зміна лейкопенії на лейкоцитоз.

### ЛІКУВАННЯ

Усі гострі ВГ мають однотипний підхід у лікуванні неускладнених форм. Основними напрямами є дієта, розроблена для застосування при хворобах печінки, уживання ентеросорбентів, можливе призначення десенсибілізувальних засобів і вітаміну С. Перевантаження схеми лікування непотрібними і неефективними препаратами призводить до небажаних наслідків, провідним з яких є виникнення холестатичних форм гепатиту через медикаментозне ураження печінки.

Для лікування хронічних ВГ застосовують противірусні препарати прямої дії — інгібітори вірусної протеази і полімерази, нуклеозидні/нуклеотидні аналоги та, в окремих випадках, — препарати інтерферону. Попри значні досягнення останніх років залишаються невирішеними питання вилікування хронічних ВГВ та ВГД.

### ПРОФІЛАКТИКА

Основним методом запобігання ВГ є неспецифічна і специфічна профілактика. *Неспецифічна профілактика* ВГ із фекально-оральним механізмом передачі включає:

- забезпечення якісною водою, безпечними в епідеміологічному відношенні продуктами харчування;
- створення умов, що гарантують виконання санітарних норм і правил під час заготівлі, транспортування, збереження, а також технології приготування й реалізації продуктів харчування;
- дотримання правил особистої гігієни.

Неспецифічна профілактика гемоконтактних ВГ має бути спрямована на активне виявлення джерела інфекції й розрив природних і штучних шляхів зараження.

*Специфічна профілактика* (пасивна й активна) на сьогодні розроблена лише для ВГА, ВГВ і ВГЕ.

# ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ ІЗ ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНИМ МЕХАНІЗМОМ ПЕРЕДАЧІ

## Вірусний гепатит А

ВГА (англ. *viral hepatitis A, HAV-infection*) — гостре інфекційне захворювання з групи ВГ, яке характеризується фекально-оральним механізмом передачі, повсюдним поширенням, переважно безсимптомним (прихованим, інапарантним) і безжовтяничним перебігом, рідше — короткотривалою жовтяницею.

Актуальність ВГА визначається повсюдним його поширенням (особливо серед працездатного населення), відсутністю чіткої тенденції до зниження захворюваності, доступних засобів експрес-діагностики і специфічної профілактики, можливим розвитком ускладнень і небажаних наслідків, значними соціально-економічними витратами. Епідемії ВГА можуть мати експлозивний характер, призводячи іноді до зараження сотень тисяч людей. Вважають, що ВГА спричинює до 10 тис. летальних наслідків щорічно переважно в південних країнах зі значними санітарними проблемами.

За даними ВООЗ, загальний показник захворюваності на ВГА в Україні (на 100 тис. населення) перевищує такий у західно-європейських країнах у 10—25 разів, що пов'язано з незадовільним санітарним станом населених пунктів, каналізаційних очисних споруд, порушенням санітарних вимог на підприємствах торгівлі, громадського харчування і в навчальних закладах, а також з інтенсифікацією забруднення довкілля й екологічною незахищеністю ґрунтових вод, якими користується основна частка сільського населення, відсутністю належної програми імунізації. Близько 50 % дорослих середнього віку і багато осіб похилого віку залишаються сприйнятливими до ВГА, що робить Україну та більшість країн Східної Європи країнами з низьким рівнем проміжної ендемічності. Зменшення захворюваності на ВГА в молодому віці призвело як до загального зниження популяційного імунітету, так і до зміни епідеміології хвороби, зі збільшенням частки пацієнтів середнього віку й, відповідно, тяжкості хвороби. Таке явище може закласти основу для потенційних епідемій у майбутньому, однак політика ВООЗ і нещодавно впроваджена практика вакцинації, ймовірно, зменшать цей потенціал.

### ЕТІОЛОГІЯ

Вірус гепатиту А (*Hepatitis A Virus — HAV*) належить до роду Hepatovirus, родини Picornaviridae. Він містить поліпептидні структури, які утворюють капсид, включаючи специфічну РНК. Нині ідентифіковано лише один серотип вірусу, але вдалося клонувати, вивчити різні його генотипи і виявити незначні відмінності між ізолятами, виділеними від хворих із різних регіонів світу.

Вірус стійкий у навколишньому середовищі: за кімнатної температури він може зберігатися протягом кількох тижнів, за температури 40 °С — кілька місяців. За температури 100 °С руйнується тільки через 5 хв. Швидко гине під впливом УФО, звичайних дезінфекційних засобів. Вірус виявляють у сироватці крові, жовчі, випорожненнях заражених осіб. HAV можна культивувати in vitro в різних лініях епітеліальних клітин. До HAV крім людини чутливі деякі види мавп (шимпанзе, мармозети).

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є хвора людина. Виділення вірусу відбувається з випорожненнями. В 1 г випорожнень може міститися до $10^8$ віріонів. За 2 тиж. до появи жовтяниці вірус починає виділятись у навколишнє середовище, хворий стає контагіозним наприкінці інкубаційного періоду (ще до встановлення діагнозу), у дожовтяничний період і на початку періоду розпалу — перші кілька днів після появи жовтяниці, украй рідко — у більш пізні терміни. Протягом такого ж часу спостерігається виділення вірусу і при

безжовтяничному перебігу хвороби. Найбільше епідеміологічне значення мають хворі з інапарантними формами захворювання, їх чисельність значно перевищує чисельність хворих із маніфестними формами захворювання. Серед них особливе значення як джерела інфекції належить працівникам усіх підприємств громадського харчування, харчоблоків лікувальних, дитячих, санаторних та інших закладів, особам, які працюють із дітьми, тощо.

Основний механізм передачі — фекально-оральний, що реалізується через воду, їжу, предмети побуту тощо. Додатковими механічними переносниками є мухи, таргани. Украй рідко можливий гемоконтактний механізм при випадковій трансфузії донорської крові, узятій в інкубаційний період ВГА.

Природна сприйнятливість людини висока. Захворювання реєструють у вигляді спорадичних випадків або епідемій. В Україні підвищення рівня захворюваності спостерігають улітку і восени, у тому числі через активність мух у цей період року. Виявити джерело інфекції при спорадичних випадках часто не вдається. Поширенню хвороби сприяють перенаселеність, недотримання правил гігієни та антисанітарні умови. Частіше хворіють діти віком понад 1 рік (особливо ті, які перебувають в організованих колективах) і дорослі віком до 40 років. Дуже високою є імовірність передачі вірусу між членами сім'ї. До груп високого ризику належать особи, які працюють із дітьми, медичний персонал.

Для різних географічних регіонів характерні високий, середній і низький рівні поширеності ВГА. *Високий рівень* спостерігається у країнах із дуже поганими санітарно-гігієнічними умовами, де ризик зараження протягом усього життя перевищує 90 %. Більшість випадків інфікування відбувається в дитинстві, й інфіковані діти не відчувають будь-яких симптомів. Епідемії виникають рідко, так як інші діти і дорослі особи, як правило, мають імунітет. Показники захворюваності в цих регіонах низькі, і спалахи хвороби трапляються рідко. *Середній рівень* — у країнах, що розвиваються, країнах із перехідною економікою і регіонах із мінливими санітарними умовами, де дітям вдається уникнути інфекції в ранньому віці. Але, як це не парадоксально, поліпшені економічні та санітарні умови можуть призводити до вищих показників захворюваності, тому що випадки інфікування відбуваються у старших вікових групах. Спостерігаються жовтяничні форми ВГА, можуть виникати значні спалахи хвороби. *Низький рівень* — у розвинених країнах із належними санітарно-гігієнічними умовами. Випадки захворюваності можуть відбуватися серед підлітків і дорослих осіб із груп високого ризику — споживачів ін'єкційних наркотиків, гомосексуалістів (анально-оральний шлях передачі), при гетеросексуальних орально-анальних контактах, в осіб, які мандрують у регіони високого ризику, в ізольованих популяціях, наприклад, у релігійних громадах.

Після перенесеного захворювання формується стійкий довічний імунітет, що захищає від повторного інфікування. Безсимптомні форми хвороби зумовлюють менш напружений імунітет. Значне поширення ВГА приводить до формування великого прошарку імунного населення, що визначає періодичність підвищення захворюваності з інтервалами 5—20 років.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вхідними воротами слугують слизові оболонки ротоглотки і тонкої кишки. Після зараження вірус потрапляє в кров і далі в печінку, де фіксується до рецепторів гепатоцитів і проникає всередину клітин. У стадії первинної реплікації виражених ушкоджень гепатоцитів не виявляють. Нові покоління вірусу потрапляють у жовчні протоки, далі надходять у кишки і виділяються в навколишнє середовище. Частина вірусів знову потрапляє в кров, зумовлюючи розвиток інтоксикації у продромальний період. Подальше проникнення вірусу в гепатоцити та його реплікація призводять до порушення функції клітинних мембран і внутрішньоклітинного метаболізму з розвитком цитолізу й дистрофії печінкових клітин. З уражених гепатоцитів вірус із жовчю потрапляє в кишки і виділяється з організму із випорожненнями. Найімовірніше, що ушкодження гепатоцитів зумовлене клітинними цитотоксичними імунними реакціями та прямою цитопатичною дією вірусу на печінкові клітини. У хворих на ВГА встановлено значне ушкодження периферичних відділів печінкової часточки з інтенсивною клітинною лімфомоноцитною інфільтрацією, вираженими ознаками холестазу, проліферацією та активацією зірчастих ендотеліоцитів (клітин Купффера). У результаті морфологічних змін печінки розвиваються характерні клінічно-біохімічні синдроми — цитолітичний, холестатичний і мезенхімально-запальний (див. "Загальна характеристика вірусних гепатитів"). ВГА має самолімітивний характер, супроводжується минущими структурно-функціональними змінами печінки, однак для відновлення гепатоцитів потрібно кілька тижнів, а для відновлення повної цитоархітектоніки печінки — кілька місяців.

Уже в інкубаційний період виявляють специфічні IgM; тривалість цього періоду залежить від індивідуальних особливостей імунної відповіді та інфікувальної дози. При швидкому наростанні титрів антитіл жовтяниця взагалі не розвивається. У результаті комплексу імунних реакцій (посилення продукції інтерферону, активація природних й антитілозалежних кілерів, посилення продукції антитіл) у більшості випадків досить швидко блокується реплікація збудника і припиняється його поширення на неінфіковані клітини печінки, відбувається антитілозалежний лізис інфікованих гепатоцитів натуральними кілерами, що зумовлює елімінацію збудника і протягом 2—3 тиж. настає одужання.

Вірусоносійство та хронічні форми ВГА не виявлено. Прогресивні й блискавичні форми ураження печінки в інфікованих осіб пов'язують з асоційованою вірусною інфекцією (HBV, HCV тощо) і впливом додаткових чинників (токсичні речовини, дефекти імунної системи та ін.).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у розділі I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Вірусні гепатити" вирізняють:

B15 Гострий ВГА

B15.0 ВГА з комою
B15.9 ВГА без коми

Захворювання характеризується циклічністю перебігу, інтоксикаційним синдромом, клініко-лабораторними ознаками порушення функції печінки й іноді жовтяницею. Розрізняють інапарантний і маніфестний перебіг ВГА. Здебільшого захворювання перебігає інапарантно; діагностика такого перебігу неможлива без урахування епідеміологічних чинників і ґрунтується виключно на результатах лабораторного дослідження. Для маніфестних випадків захворювання (ВГА без коми) характерна циклічність із послідовною зміною кількох періодів — інкубаційного, дожовтяничного, жовтяничного (періоду розпалу) і періоду реконвалесценції.

*Інкубаційний період* у середньому триває 1 міс., можливі коливання від 15 до 50 днів. Як правило, що коротший (від перших симптомів хвороби до появи жовтяниці) цей період, то більша інфікувальна доза вірусу.

*Дожовтяничний період* характеризується гострим початком із розвитком псевдогрипозного, диспепсичного, астеновегетативного клінічних варіантів.

Псевдогрипозному варіанту властиві швидке підвищення температури тіла до високих цифр (38—39 °С), розбитість, головний біль, ломота в тілі без катаральних ознак. Гарячка зберігається нетривало (1—5 днів), усі інші клінічні прояви цього синдрому також швидко минають.

При диспепсичному варіанті знижується апетит, часто виникають нудота, іноді блювання, тяжкість, дискомфорт, навіть помірний біль у надчеревній ділянці та правому підребер'ї. У курців зникає потяг до тютюну.

Астеновегетативний варіант характеризується розвитком загальної слабості, втратою працездатності, дратівливістю або байдужістю, стійким безсонням або, навпаки, сонливістю. Зазвичай спостерігається поєднання цих клінічних варіантів із переважанням одного з них.

Дожовтяничний період ВГА триває від 2 до 7—10 днів і поступово переходить у жовтяничний.

*Період розпалу*, або *жовтяничний період*, починається від моменту зміни кольору й зовнішнього вигляду сечі — вона часто спочатку набуває "цегляного" відтінку, проте швидко стає темно-коричневою, піниться "наче пиво", одночасно нерідко знебарвлюється кал (ахолія). Хворі на ВГА з цього моменту зазвичай відчувають полегшення, адже в них зникають псевдогрипозні та інші симптоми, що турбували раніше. У період розпалу печінка вже збільшена, еластичної консистенції, у частини хворих чутлива під час пальпації. В окремих випадках відбувається збільшення селезінки. Жовтяничний період триває в середньому 2—3 тиж. (із коливаннями від 1 тиж. до 1,5—2 міс.). У розвитку жовтяниці розрізняють фази наростання, максимального розвитку і згасання. Разом зі зміною сечі з'являється іктеричність склер, вуздечки язика, м'якого піднебіння, потім — шкіри. Жовтяниця швидко прогресує, зазвичай через 3—4 дні сягаючи максимуму. Її інтенсивність прямо пропорційна тяжкості захворювання, однак при цьому слід враховувати й інші симптоми, що характеризують вираженість інтоксикації. З боку ССС досить характерні брадикардія і тенденція до зниження АТ. Фаза згасання жовтяниці проходить зазвичай повільніше, ніж фаза наростання: спочатку зникає жовтяничне забарвлення шкіри, темніє кал, потім світлішають склери, відновлюється колір сечі ("холемічна криза"). Поступово зникають інші ознаки хвороби, симптоми інтоксикації, печінка набуває нормальних розмірів. Загалом *період реконвалесценції* значно триваліший, ніж жовтяничний, може затягуватися до 3—6 міс.

Перебіг ВГА зазвичай легкий або середньої тяжкості, але не виключається і тяжкий перебіг. Формування фульмінантного перебігу із розвитком ГПЕ відбувається на тлі токсичного ураження печінки (дуже часто при вживанні високої дози парацетамолу, ацетамінофену), хронічного ВГВ та хронічного ВГС тощо. У невеликої кількості хворих ВГА може мати триваліший перебіг зі свербежем шкіри. Такий варіант перебігу характеризується незначними проявами або відсутністю інтоксикації, невисокими показниками білірубінемії та активності амінотрансфераз, стійким збільшенням розмірів печінки. Найчастіше це відбувається при розвитку холестазу. Незважаючи на значну тривалість ВГА прогноз сприятливий.

У деяких випадках спостерігають залишкові прояви у вигляді гепатомегалії, астеновегетативного постгепатитного синдрому.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення розвиваються доволі рідко. Характерні загострення запальних процесів у жовчних шляхах (холецистити, холангіти, дискінезії), розвиток реактивного панкреатиту або його загострення, активація інших хронічних хвороб травної системи, що існували раніше. Зрідка виникають вторинні інфекції (пневмонії та ін.). До ускладнень належать і нечасті випадки загострення (рецидиви) ВГА. Украй рідко можливий фульмінантний перебіг із розвитком ГПЕ та печінкової коми. Також рідко спостерігають васкуліти, артрити, кропив'янку, поліміозит, ревматичну поліміалгію, тромбоцитопенію, апластичну анемію, парези черепних і периферичних нервів, синдром Гієна—Барре. Описано нефротичний синдром із відкладенням імунних комплексів і розвитком мезангіально-проліферативного гломерулонефриту. В осіб із генетичною схильністю (наявність дефектів у системі Т-клітин супресорів-індукторів) унаслідок ВГА може розвинутися хронічний автоімунний гепатит I типу, при цьому ВГА відіграє роль пускового чинника. ВГА може призвести до маніфестації синдрому Жильбера (спадкового пігментного гепатозу) з підвищенням рівня непрямого білірубіну в сироватці крові.

Прогноз при ВГА сприятливий, зазвичай настає повне одужання.

## ДІАГНОСТИКА

Діагноз ВГА встановлюють з урахуванням клінічних проявів (циклічний розвиток захворювання з виникненням характерних синдромів дожовтяничного періоду, послідовності їх виникнення і регресу, що включають інтоксикацію, жовтяницю, гепатоспленомегалію), епідеміологічних чинників (розви-

ток хвороби після контакту з хворим на ВГА або перебування в неблагополучному регіоні в період, відповідний інкубаційному періоду ВГА тощо) і результатів лабораторних досліджень.

При неускладненому перебігу ВГА у периферичній крові можна спостерігати лейкопенію, нейтропенію, відносний лімфоцитоз, нормальну ШОЕ. Найпостійнішим лабораторним показником, що відображає наявність цитолітичного патофізіологічного синдрому, є підвищення активності АлАТ та АсАТ. Виражене зростання їх активності виникає вже у дожовтяничний період, зберігається або ще підвищується у період розпалу захворювання. Нормалізація активності цих ферментів відбувається після вщухання клінічних проявів і слугує критерієм одужання. Проте підвищення активності амінотрансфераз є лабораторною ознакою всіх гострих гепатитів і не корелює з тяжкістю захворювання. Показником порушення пігментного обміну є виявлення уробіліну і жовчних пігментів у сечі, відсутність стеркобіліну в калі. Зростання рівня білірубіну в крові переважно за рахунок прямої його фракції спостерігають при жовтяничній формі хвороби. Концентрація білірубіну в сироватці зазвичай зростає тільки через кілька днів після підвищення активності амінотрансфераз. Тривалість і рівень білірубінемії слугують певним показником тяжкості перебігу хвороби разом із клінічними проявами. Активність ферментів екскреції (ЛФ, ГГТП) підвищується помірно.

Для *специфічної діагностики* використовують виділення вірусу, ПЛР, виявлення антитіл. Безпосередньо виявити вірус у випорожненнях можна тільки протягом короткого часу. Уже після виникнення жовтяниці (або після госпіталізації) вірус у калі майже не визначається. Протягом першого тижня хвороби при дослідженні крові може бути позитивною ПЛР. За допомогою ІФА виявляють антитіла класу IgM проти ВГА (анти-HAV IgM) у сироватці крові. Вони з'являються після зникнення вірусу з калу, їх титр сягає максимуму протягом кількох місяців і зберігається лише 2–6 міс.; в окремих випадках їх низький титр визначають протягом 1 року від початку захворювання. Антитіла класу IgG залишаються впродовж багатьох років, забезпечують імунітет проти повторного інфікування HAV. Виявлення IgG має й анамнестичне значення. Отже, для діагностики ВГА важливо виявити анти-HAV IgM, що свідчить про активність інфекції. Останнім часом для швидкого орієнтовного результату застосовують експрес-тести на основі ІХА.

## ЛІКУВАННЯ

Оскільки ВГА є самолімітивним захворюванням, то проведення етіотропної терапії недоцільне. Хворим призначають ліжковий режим на період розпалу і відповідну дієту.

*Патогенетична терапія.* Для усунення інтоксикації залежно від її ступеня застосовують рясне питво або інфузійні розчини (у разі вираженого зниження апетиту, при блюванні). Об'єм рідини має становити 2–3 л на добу. Засобом вибору в таких випадках є 5–10 % розчини глюкози, глюкозо-сольові суміші, розчини солей з іншими вуглеводами (сорбітолом, ксилітолом тощо), гідроксиетилкрохмалем. При тяжкому перебігу призначають ентеросорбенти, лактулозу. При холестатичному компоненті застосовують спазмолітики й урсодезоксихолеву кислоту. Усі лікарські препарати, що потрібні для лікування супутніх хвороб, у гостру стадію будь-якого вірусного гепатиту призначають лише за суворими показаннями.

Після завершення захворювання реконвалесценти підлягають диспансерному спостереженню протягом 3–6 міс.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Неспецифічна профілактика.* Поліпшення санітарних умов і щеплення проти ВГА є найефективнішими засобами боротьби з цією хворобою. Достатні запаси безпечної питної води і належна утилізація стічних вод на рівні громад у поєднанні з дотриманням правил особистої гігієни (регулярне миття рук та ін.) обмежують поширення ВГА.

Інфікованих осіб ізолюють. Особи, які контактували з хворими на ВГА, підлягають клінічному спостереженню і біохімічному обстеженню протягом 35 днів після контакту. В осередках проводять дезінфекцію.

*Специфічна профілактика.* За епідемічними показаннями застосовують пасивну імунізацію донорським імуноглобуліном. Уведення імуноглобуліну слід проводити лише протягом 14 днів після контакту з хворим. Пасивну імунізацію вважають недоцільною, якщо після контакту минуло більше ніж 2 тиж. При ВГА, що вже розвився, сироватковий імуноглобулін не застосовують. Пасивна імунізація новонароджених (якщо мати перенесла захворювання під час вагітності) не потрібна, оскільки противірусні антитіла проходять через плацентарний бар'єр.

Натепер успішно здійснюють активну імунізацію. У регіонах із низькою або помірною захворюваністю на ВГА щеплення рекомендують проводити особам із груп ризику. Застосовують інактивовані вакцини, що забезпечують імунітет на 10 років і довше. Майже у 100 % випадків захисні рівні антитіл до вірусу наростають вже протягом 1 міс. після введення 1 дози вакцини. Для забезпечення більш напруженого імунітету вводять 2 дози вакцини.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- ВГА — гостре інфекційне захворювання із групи ВГ, яке характеризується фекально-оральним механізмом передачі, повсюдним поширенням, переважно прихованим і безжовтяничним перебігом, рідше — короткотривалою жовтяницею.
- Актуальність ВГА визначається його повсюдним поширенням, відсутністю чіткої тенденції до зниження захворюваності, доступних засобів експрес-діагностики і специфічної профілактики, можливим розвитком ускладнень і небажаних наслідків, значними соціально-економічними витратами.
- HAV належить до роду Hepatovirus, родини Picornaviridae. РНК-вмісний, має лише 1 серотип, різні генотипи і географічні ізоляти, відносно стійкий у довкіллі.

- Джерелом інфекції є хвора людина. Виділення вірусу відбувається з випорожненнями. За 2 тиж. до появи жовтяниці вірус починає виділятись у навколишнє середовище, хворий стає контагіозним наприкінці інкубаційного періоду (ще до встановлення діагнозу), у дожовтяничний період і на початку періоду розпалу — перші кілька днів після появи жовтяниці.
- Основний механізм передачі HAV — фекально-оральний, що реалізується через воду, їжу, предмети побуту тощо. Додатковими механічними переносниками є мухи, таргани. Природна сприйнятливість людини висока. Захворювання трапляється у вигляді спорадичних випадків або епідемій. Частіше хворіють діти віком понад 1 рік (особливо ті, які перебувають в організованих колективах) і дорослі віком до 40 років. Дуже висока вірогідність передачі вірусу між членами сім'ї. Після перенесеного захворювання формується стійкий довічний імунітет.
- Проникнення вірусу в гепатоцити та його реплікація призводять до цитолізу й дистрофії печінкових клітин. З уражених гепатоцитів вірус із жовчю потрапляє в кишки і виділяється з організму із випорожненнями. Ушкодження гепатоцитів зумовлене клітинними цитотоксичними імунними реакціями та прямою цитопатичною дією вірусу на печінкові клітини. У хворих на ВГА встановлено значне ушкодження периферії часточок печінкової паренхіми. Вірусоносійство і хронічні форми ВГА не виявлено.
- Здебільшого захворювання перебігає інапарантно; діагностика такого перебігу неможлива без урахування епідеміологічних чинників і ґрунтується виключно на результатах лабораторного дослідження. Для маніфестних випадків ВГА характерна циклічність із послідовною зміною кількох періодів — інкубаційного, дожовтяничного, жовтяничного (періоду розпалу) і періоду реконвалесценції.
- Дожовтяничний період триває близько 1 тиж. Характерний гострий початок із розвитком псевдогрипозного, диспепсичного або астеновегетативного клінічного варіанта та їх поєднання. Жовтяничний період починається від моменту зміни кольору і зовнішнього вигляду сечі. У хворих на ВГА з цього моменту нерідко поліпшується самопочуття.
- Діагноз ВГА встановлюють з урахуванням клінічних проявів (циклічний розвиток захворювання з виникненням характерних варіантів дожовтяничного періоду, послідовності їх виникнення і регресу, що включають інтоксикацію, жовтяницю, гепатоспленомегалію), епідеміологічних чинників (розвиток хвороби після контакту з хворим на ВГА або перебування в неблагополучному регіоні в період, відповідний інкубаційному періоду ВГА тощо) і результатів лабораторних досліджень. Для специфічної діагностики ВГА використовують ПЛР, ІФА з виявленням анти-HAV IgM.
- Оскільки ВГА є самолімітивним захворюванням, то проведення етіотропної терапії недоцільне. Провідним напрямом лікування є патогенетична терапія.
- Для профілактики ВГА проводять вакцинацію і неспецифічні заходи (благоустрій каналізації, поліпшення санітарно-гігієнічних умов тощо).

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Яка сучасна актуальність ВГА?
2. Опишіть етіологію ВГА.
3. Назвіть особливості епідеміології цього захворювання.
4. Опишіть патогенез ВГА.
5. Які особливості характеризують клінічний перебіг ВГА?
6. Перерахуйте ускладнення цієї інфекції.
7. Які лабораторні зміни виявляють при ВГА?
8. Назвіть методи його специфічної діагностики.
9. Укажіть напрями лікування ВГА.
10. Як проводять неспецифічну і специфічну профілактику ВГА?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Для HAV правильним є таке твердження:**

A. РНК-вмісний вірус
B. ДНК-вмісний вірус
C. Украй нестійкий вірус
D. Вірус стійкий до кип'ятіння
E. Вірус стійкий до дії дезінфекційних засобів

**2. Який основний механізм передачі HAV?**

A. Повітряно-краплинний
B. Фекально-оральний
C. Контактний
D. Трансмісивний
E. Вертикальний

**3. Джерелом інфекції при ВГА є:**

A. Вірусоносій
B. Хворий на хронічний ВГА
C. Хворий з інапарантним перебігом
D. Велика рогата худоба
E. Собаки

**4. Однією із патогенетичних ланок ВГА є:**

A. Ураження центральних відділів печінкової часточки
B. Мікроабсцеси в паренхімі

C. Швидке наростання цирозу

D. Ураження периферичних відділів печінкової часточки

E. Переважання автоімунних процесів

**5. Для маніфестного перебігу ВГА характерно:**

A. Повільний початок хвороби

B. Відсутність жовтяниці

C. Відсутність високої активності АлАТ

D. Тривале наростання і зберігання жовтяниці

E. Гострий початок хвороби

**6. Для дожовтяничного періоду ВГА характерна наявність такого клінічного синдрому:**

A. Висипного

B. Артралгічного

C. Псевдогрипозного

D. Менінгеального

E. Діарейного

**7. Для специфічної діагностики ВГА використовують:**

A. Виділення вірусу в курячих ембріонах

B. ІФА

C. Біологічний метод

D. РА

E. РЗК

**8. Для лікування ВГА застосовують:**

A. Рибавірин

B. Інтерферон

C. Ацикловір

D. ГКС

E. Патогенетичну терапію

**9. Для профілактики ВГА використовують:**

A. Живі вакцини

B. Рибавірин

C. Інактивовані вакцини

D. Інтерферон

E. Ацикловір

**10. Для постконтактної профілактики ВГА застосовують:**

A. Імуноглобулін

B. Кінську сироватку

C. Ацикловір

D. Ампіцилін

E. Інтерферон

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – A; **2** – B; **3** – C; **4** – D; **5** – E; **6** – C; **7** – B; **8** – E; **9** – C; **10** – A.

## Вірусний гепатит Е

ВГЕ (англ. *HEV-infection, virae hepatitis E*) – гостре антропозоонозне захворювання з групи вірусних гепатитів із переважно фекально-оральним механізмом зараження, схильне до епідемічного поширення з великою часткою несприятливих наслідків у вагітних.

Припущення, що ВГЕ може бути зоонозом, пізніше було підтверджено виявленням HEV й антитіл до нього (анти-HEV) у свиней, курей, чорних пацюків та ін. Також вважають, що цей вірус має і позапечінковий тропізм і його слід класифікувати як віруси, асоційовані з лімфопроліферативними захворюваннями.

Хворобу, часто у вигляді епідемій, реєструють у регіонах теплого клімату: у Північній і Центральній Африці, Південній і Середній Азії, Центральній Америці. Проте, починаючи з кінця 90-х років XX ст., певні генотипи HEV виявлено в США і Європі; окремі спалахи цього захворювання відзначено у Великій Британії, Нідерландах та низці інших європейських країн, а також у південних і центральних областях Росії. При серйозних катастрофах на водоочисних спорудах в Україні (Харків, 1995 р., та ін.) захворювання на ВГЕ були зареєстровані серед громадян нашої країни. В Європі 6 % усіх хворих на гострий ВГ інфіковані HEV.

### ЕТІОЛОГІЯ

HEV нині вважають єдиним видом, що належить до роду Hepevirus, родини Hepeviridae. Він містить одноланцюгову РНК, вкритий ліпідною оболонкою, має форму ікосаедра. Геном HEV дуже близький до такого у вірусу краснухи, має 4 генотипи і 24 підтипи. Генотипи 1 і 2 асоціюють із великими спалахами й епідеміями в країнах, що розвиваються, через погані санітарні умови. Генотипи 3 і 4 здатні інфікувати людину, свиней та інші види тварин і спричинюють спорадичні випадки ВГЕ в різних країнах, у тому числі промислово розвинених. У 2009 р. у диких щурів був ізольований новий штам HEV, генетично відмінний від чотирьох вищеназваних генотипів, який, імовірно, є генотипом 5 цього вірусу.

HEV досить добре зберігається за температури –20 °C і нижче, але температура вище 0 °C й, особливо, послідовне заморожування-відтаювання сприяють швидкому руйнуванню вірусу. Він чутливий до впливу хлоро- або йодовмісних дезінфекційних засобів, а також високої концентрації солі; під дією ферментів швидко руйнується у випорожненнях. Досить тривало зберігається у прісній воді, унаслідок чого саме вода є основним фактором передачі інфекції.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

HEV виділяється із випорожненнями інфікованих людей і деяких тварин, переважно свиней. Вважають, що від птахів зараження людини не відбувається.

Механізм передачі вірусу – переважно фекально-оральний. Основними шляхами зараження є водний (використання контамінованої питної води) і,

рідше, аліментарний (уживання продуктів харчування, виготовлених із м'яса інфікованих тварин). Крім цього іноді можливий і контактно-побутовий шлях, переважно під час контакту з інфікованими тваринами або їхніми виділеннями. Гемоконтактний механізм може реалізуватися при переливанні крові та її препаратів; вертикальний механізм спостерігають рідко.

Найпатогеннішим та епідеміологічно небезпечним для людини є генотип 1. Поширеність генотипів HEV, питома вага різних шляхів передачі інфекції, особливості перебігу хвороби істотно різняться в ендемічних щодо ВГЕ регіонах світу порівняно з неендемічними.

До високоендемічних щодо ВГЕ регіонів належать країни із тропічним і субтропічним кліматом — країни Азії, Африки і Центральної Америки, де в різні роки XX—XXI ст. реєстрували великі водні спалахи захворювання і численні спорадичні випадки. Епідемічні спалахи у цих країнах трапляються часто, з інтервалом у кілька років. Вони виникають після початку сезону дощів і характеризуються тривалим хвилеподібним перебігом протягом року. З незрозумілих причин найчастіше уражуються особи віком 15—40 років. Найнижчу частоту захворюваності спостерігають у дітей, що, швидше за все, зумовлено значною кількістю безсимптомних форм хвороби, ніж низьким рівнем інфікованості. ВГЕ в ендемічних регіонах характеризується високою частотою захворюваності вагітних, особливо у III триместрі. Хвороба у них зазвичай має тяжкий перебіг і супроводжується розвитком ускладнень (передчасні пологи, недоношеність, значний ризик перинатальної смертності), а також високими показниками летальності жінок (до 25 %).

У неендемічних щодо ВГЕ регіонах спостерігають низький рівень захворюваності, переважно у вигляді спорадичних випадків. До недавнього часу вважалося, що поширеність захворювання в цих популяціях зумовлена завезенням інфекції з ендемічних територій. Однак останніми роками документально підтверджено місцеве походження ВГЕ в США, Європі, а також розвинених країнах Азіатсько-Тихоокеанського басейну — в Японії, Тайвані, Кореї, Австралії, Новій Зеландії. Значну роль у поширенні ВГЕ в неендемічних регіонах відіграють контакти з інфікованими тваринами (свинями, дикими кабанами, оленями, чорними щурами тощо), їхніми виділеннями і споживання їхнього м'яса. Ця обставина свідчить про зооантропонозний характер ВГЕ. Працівників тваринницьких господарств, розташованих на неендемічних територіях, можна включити до групи підвищеного ризику інфікування HEV.

Після захворювання формується тривалий імунітет, але він не довічний, можливе повторне зараження.

## ПАТОГЕНЕЗ

Місцем первинної реплікації вірусу є травний канал, звідки він через ворітну вену потрапляє в печінку, де розмножується в цитоплазмі гепатоцитів і надходить у кров і жовч. Тимчасова вірусемія виникає переважно під час дожовтяничного періоду і зникає при появі клінічних симптомів. Контагіозність хворого пов'язана з виділенням вірусу із випорожненнями, яке починається за кілька днів (у середньому 5 днів) до жовтяниці і триває близько 2 тиж.

Макроскопічно виявляють гепатомегалію, рідше спленомегалію, а також збільшення мезентеріальних і печінкових лімфатичних вузлів. Патоморфологічні знахідки при ВГЕ не мають будь-яких специфічних ознак, властивих саме цій інфекції, і зазвичай відповідають змінам при класичних і холестатичних варіантах гепатиту. При *класичному доброякісному перебігу* ВГЕ у біоптатах виявляють вогнищевий некроз із помірною інфільтрацією клітин Купффера (печінкових макрофагів) і поліморфноядерних лейкоцитів, балонну дистрофію й ацидофільну дегенерацію гепатоцитів, розширення внутрішньопечінкових жовчних проток, особливо помітне в центрі ацинусів.

Для *фульмінантного перебігу* хвороби характерні масивні зливні некрози зі значним порушенням структури печінки. Саме такі зміни спостерігають у вагітних. Побутує думка, що високий рівень стероїдних гормонів під час вагітності може сприяти реплікації вірусу. Стероїдні гормони є імуносупресорами, які здатні безпосередньо пригнічувати функціональний потенціал гепатоцитів, що може призводити до дисфункції печінки або її недостатності в разі впливу деяких інфекційних патогенів. Також установлено зниження рівня CD4- і підвищення CD8-лімфоцитів у HEV-інфікованих вагітних із фульмінантною печінковою недостатністю; крім того, у них виявляють генералізовану імуносупресію зі значним зниженням клітинного імунітету. Таким чином, складна взаємодія між вірусом, хазяїном, імунологічними і гормональними чинниками під час вагітності призводять до тяжкого ушкодження печінки, найімовірніше, імунологічного. Для чіткого розуміння впливу різних патологічних змін імунної системи на перебіг і наслідки ВГЕ необхідні подальші дослідження. Фульмінантний перебіг ВГЕ зареєстрований і в осіб із хронічними захворюваннями печінки.

Специфічні антитіла анти-HEV IgM виробляються через 2—3 тиж. після інфікування і зникають через 4—6 міс. Вони передують появі IgG і тому корисні для діагностики гострої стадії ВГЕ. Наявність анти-HEV IgG може свідчити про період реконвалесценції або перенесений у минулому ВГЕ.

Останніми роками повідомляється про наявність позапечінкових проявів ВГЕ в осіб з імунодефіцитом, інфікованих генотипом 3 вірусу, у вигляді полірадикулонейропатії, енцефаліту, невриту, синдрому Гієна—Барре; при цьому в усіх хворих у спинномозковій рідині виявляють РНК HEV. Хронічні форми ВГЕ не зареєстровані, але є повідомлення, що цей вірус може бути причиною хронічного гепатиту в пацієнтів після трансплантації органів. Припускають, що іноді ВГЕ, спричинений генотипом 3, можна вважати опортуністичною зоонозною інфекцією в осіб із вираженими порушеннями імунітету.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10, у блоці "Вірусний гепатит", підкласі "Інші гострі вірусні гепатити" під кодом B17.2 виділяють гострий ВГЕ.

Типові клінічні прояви гострого ВГЕ схожі із такими при ВГА, хоча ВГЕ певною мірою має тяжчий перебіг. Інкубаційний період становить від 15 до 60 днів, у перебігу хвороби виділяють два періоди — дожовтяничний і жовтяничний.

*Дожовтяничний період* зазвичай триває 1—2 тиж. і супроводжується тими само варіантами перебігу (псевдогрипозним, астеновегетативним, диспепсичним), як і при відповідному періоді ВГА. Грипоподібний варіант проявляється слабше, ніж при ВГА.

*Жовтяничний період* теж триває 1—2 тиж. і характеризується розвитком жовтяниці із нерідким холестатичним компонентом, частим свербежем шкіри. Можлива поява висипу за типом кропив'янки, а також діареї. Під час обстеження виявляють біль у правому підребер'ї, гепатомегалію, рідше — спленомегалію.

Часте виявлення анти-HEV серед мешканців ендемічних і неендемічних регіонів за відсутності гострого гепатиту в анамнезі засвідчує, що безсимптомний перебіг інфекції є поширеним явищем. В інших випадках перебіг ВГЕ частіше легкий, рідше середньої тяжкості. Іноді захворювання може мати вкрай тяжкий перебіг, супроводжуватися розвитком ГПЕ, як при фульмінантному ВГВ, різко вираженим геморагічним синдромом і закінчуватися смертю пацієнта. Особливо часто тяжкий перебіг спостерігають у III триместрі вагітності з різким погіршенням стану напередодні пологів або відразу після них, стрімким розвитком ГПЕ, вираженим геморагічним синдромом, частою антенатальною загибеллю плода, високою летальністю. В осіб після трансплантації органів, які отримують імуносупресивну терапію, існує ймовірність трансформації гострого ВГЕ у хронічний із переходом у цироз, а також розвитку ГЦК.

## УСКЛАДНЕННЯ

Перебіг ВГЕ часто ускладнюється гострим панкреатитом; у хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази може розвинутися гіпербілірубінемія з вираженими ознаками гемолізу. У разі імунодефіциту можливі неврологічні ускладнення у вигляді енцефаліту, полірадикулонейропатії, невриту, синдрому Гієна—Барре; зрідка виникають міокардит, пневмонія.

Прогноз зазвичай сприятливий (загальна летальність — 4 %), окрім випадків фульмінантного гепатиту у вагітних, коли летальність сягає 25 %.

## ДІАГНОСТИКА

Оскільки ВГЕ клінічно не відрізняється від гострих ВГ іншої етіології, особливо ВГА, його діагностика ґрунтується на даних епідеміологічного анамнезу (важливе значення має повідомлення про відвідування ендемічного щодо ВГЕ регіону) і результатах лабораторного дослідження. За наявності в неендемічному регіоні у хворого проявів гострого ВГ, що нагадують такі при ВГА, однак маркери останнього при цьому не виявляються, потрібно проводити обстеження на наявність маркерів ВГЕ. Під час лабораторного дослідження в крові хворих на ВГЕ ще в дожовтяничний період спостерігають тенденцію до лейкопенії, лімфоцитозу, підвищення активності АлАТ і АсАТ, яке передує зростанню рівня білірубіну. Рівень білірубіну в крові корелює з тяжкістю хвороби. При тяжкому перебігу відбувається підвищення активності ЛФ і зниження ПТІ.

*Специфічна діагностика* ВГЕ полягає у визначенні РНК HEV за допомогою ПЛР в крові та калі протягом 3—5 тиж. хвороби. У період розпалу хвороби за допомогою електронної мікроскопії можна виявити віруси в калі і жовчі. Для ідентифікації HEV-специфічних IgM та IgG використовують ІФА, імуноблотинг. Титр IgM HEV досить швидко знижується і через 6 міс. після зараження їх майже не виявляють. Анти-HEV IgG зберігаються значно довше, хоча фактична тривалість циркуляції їх у крові ще невідома.

## ЛІКУВАННЯ

Основою лікування ВГЕ залишається патогенетична і симптоматична терапія. При вираженій інтоксикації проводять дезінтоксикаційну терапію. При розвитку дегідратації внаслідок блювання й проносу здійснюють регідратацію полійонними збалансованими сольовими розчинами. Противірусне лікування рибавірином можна призначити при тяжкому перебігу гострого гепатиту Е з розвитком печінкової недостатності. Інтенсивна терапія потрібна пацієнтам із фульмінантним гепатитом; її слід проводити за тими само принципами, що й при ВГВ. Пацієнтам із фульмінантною печінковою недостатністю і тяжкою ГПЕ показана трансплантація печінки.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Неспецифічна профілактика.* Поліпшення санітарних умов є найважливішим заходом, що полягає у знезараженні відходів життєдіяльності людини, уведенні високих стандартів громадського водопостачання, поліпшенні особистих санітарно-гігієнічних навичок і безпечного приготування їжі. Мандрівники, які прямують в ендемічні щодо ВГЕ регіони, повинні утримуватися від використання води з невідомих джерел, а також споживання сирих молюсків, фруктів і овочів.

*Специфічна профілактика.* Рекомбінантна вакцина проти HEV розроблена і тепер доступна в деяких країнах. Вона показала досить високу ефективність проти генотипів 1 та 4, однак необхідна подальша оцінка цієї вакцини для визначення ефективності в особливих групах ризику, таких як пацієнти з термінальною стадією захворювання печінки або в осіб з імуносупресією.

### ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- ВГЕ — гостре антропозоонозне захворювання з групи ВГ із переважно фекально-оральним механізмом зараження, схильне до епідемічного поширення з великою часткою несприятливих наслідків у вагітних.
- Хворобу, часто у вигляді епідемій, реєструють у регіонах із теплим кліматом: у Північній і Центральній Африці, Південній і Середній Азії, Центральній Америці; певні генотипи ВГЕ виявлені в США і Європі.

- HEV є РНК-вмісним вірусом роду Hepevirus, має 4 генотипи і 24 підтипи. Генотипи 1 і 2 асоціюють із великими спалахами й епідеміями в країнах, що розвиваються, через погані санітарні умови. Генотипи 3 і 4 здатні інфікувати людину, свиней та інші види тварин і спричинюють спорадичні випадки ВГЕ у різних країнах, у тому числі промислово розвинених.
- Механізм інфікування — зазвичай фекально-оральний, найчастішим шляхом передачі є водний (великі епідемії в ендемічних регіонах пов'язані з уживанням населенням інфікованої води).
- Клінічні прояви ВГЕ схожі із такими при ВГА, хоча ВГЕ має трохи тяжчий перебіг.
- Фульмінантний ВГЕ найчастіше розвивається у вагітних, рідше — в осіб із супутніми захворюваннями печінки. Трансформація гострого ВГЕ у хронічний можлива у хворих, які перенесли трансплантацію органів.
- Прогноз при ВГЕ зазвичай сприятливий, летальність при фульмінантному перебігу становить 25 %.
- Специфічна діагностика включає використання ПЛР, ІФА, імуноблотингу.
- Основою лікування ВГЕ залишається патогенетична і симптоматична терапія.
- Профілактика хвороби ґрунтується на поліпшенні санітарних умов, знезараженні води, настороженості мандрівників, які прямують в ендемічні регіони, вакцинації.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення ВГЕ. Яка його сучасна поширеність?
2. Схарактеризуйте збудника ВГЕ.
3. Назвіть джерела інфекції, механізми передачі вірусу.
4. Які особливості захворюваності на ВГЕ на ендемічних і неендемічних територіях?
5. Опишіть патогенез захворювання.
6. Які патогенетичні причини несприятливого перебігу ВГЕ у вагітних?
7. Назвіть основні клінічні прояви ВГЕ.
8. Які ускладнення і прогноз при ВГЕ?
9. За допомогою яких методів проводять діагностику ВГЕ?
10. Назвіть основні принципи лікування і профілактики ВГЕ на сучасному етапі.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудником ВГЕ є:**

A. РНК-вірус родини Picornaviridae
B. ДНК-вірус родини Hepadnaviridae
C. РНК-вірус родини Flaviviridae
D. Дефектний РНК-вірус
E. РНК-вірус родини Hepeviridae

**2. Яка країна є ендемічною щодо генотипу 1 HEV?**

A. Україна
B. США
C. Індія
D. Японія
E. Росія

**3. Який фактор передачі HEV є найчастішим?**

A. М'ясо птиці
B. Контамінована вода
C. М'ясо свині
D. Контакт із хворою свинею
E. Заражене повітря

**4. Який вік вважається найнебезпечнішим щодо можливості зараження ВГЕ в ендемічних регіонах?**

A. До 1 року
B. 1—5 років
C. Похилий вік
D. 15—45 років
E. 6—14 років

**5. Часто тяжкий перебіг ВГЕ реєструють у:**

A. Дітей
B. Осіб віком понад 50 років
C. Немовлят
D. Вагітних
E. Робітників тваринницьких підприємств

**6. Який перебіг ВГЕ трапляється найчастіше?**

A. Інапарантний
B. Легкий
C. Середньої тяжкості
D. Тяжкий
E. Фульмінантний

**7. У разі виявлення якого маркера найточніше можна встановити діагноз гострого ВГЕ?**

A. РНК HEV
B. IgM HEV
C. IgG HEV
D. РНК HEV і IgM HEV
E. РНК HEV і IgG HEV

**8. Етіотропну терапію ВГЕ проводять за допомогою:**

A. Фторхінолонів
B. Інтерферону
C. Рибавірину
D. Ламівудину
E. Етіотропних препаратів немає

**9. Яка терапія показана хворому на ВГЕ?**

A. Противірусна

B. Антибактерійна

C. Патогенетична

D. Уведення ГКС

E. Антипротозойна

**10. Які рекомендації щодо профілактики ВГЕ повинен дати лікар мандрівнику, який прямує в ендемічні регіони?**

A. Уникати використання води з невідомих джерел

B. Не вживати сирих молюсків

C. Не вживати немитих овочів

D. Не споживати немитих фруктів

E. Усі відповіді правильні

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — E; **2** — C; **3** — B; **4** — D; **5** — D; **6** — A; **7** — D; **8** — E; **9** — C; **10** — E.

# ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ З ГЕМОКОНТАКТНИМ МЕХАНІЗМОМ ПЕРЕДАЧІ

## Вірусний гепатит В

ВГВ (англ. *HBV-infection, viral hepatitis B*) — антропонозна інфекція з групи ВГ із гемоконтактним і вертикальним механізмами зараження, спричинювана вірусом з родини Hepadnaviridae, яка характеризується поліморфізмом гострого перебігу — від субклінічних форм до тяжкої печінкової недостатності з розвитком ГПЕ й печінкової коми, а також доволі частим хронічним перебігом із формуванням цирозу печінки, ГЦК.

ВГВ належить до найпоширеніших інфекційних захворювань. Згідно з даними ВООЗ, у світі 296 млн осіб мають хронічну форму ВГВ. Від фульмінантного перебігу і наслідків хронічного ураження HBV у світі щорічно гинуть сотні тисяч людей. Близько 25 % дорослих осіб, інфікованих HBV у дитинстві, пізніше помирають від раку або цирозу печінки. Інфекційний потенціал HBV у 50—100 разів вищий, ніж ВІЛ. Рівень захворюваності у різних регіонах неоднаковий. Частота виявлення HBsAg у практично здорових осіб у Північній Америці та Західній Європі варіює від 0,1 до 0,6 %, а у тропічній зоні Африки, Південно-Східної Азії та на Далекому Сході — від 5 до 20 %. Високу інфікованість реєструють у країнах Середньої Азії — від 3 до 16 %. Відносно помірна інфікованість (близько 1 % населення) характерна для України.

### ЕТІОЛОГІЯ

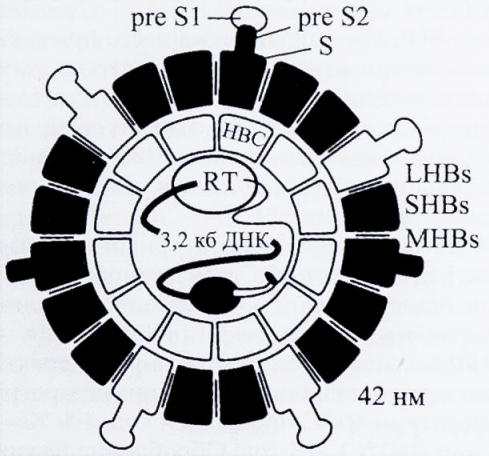
Збудник хвороби — ДНК-вмісний вірус, що належить до роду Orthohepadnavirus, родини Hepadnaviridae (назва походить від англ. *hepar* — печінка, DNA — ДНК). Відомо 8 генотипів HBV. Вірус складної будови, сферичної форми; має зовнішню оболонку, білки якої є поверхневим антигеном збудника (HBsAg), щільну серцевину (нуклеокапсид), що містить внутрішній (ядерний, серцевинний) антиген HBV — HBcAg, ДНК і ДНК-полімеразу (мал. 41).

Геном HBV — дволанцюгова (L—S) кільцева ДНК, одне кільце — незамкнене (незавершене), складається із 3200 нуклеотидів (L); зовнішній мінус-ланцюг довший за внутрішній плюс-ланцюг на 30 %; має чотири гени (S, C, P, X).

Реплікація HBV вважається найскладнішою серед ДНК-вмісних вірусів, однак вона достатньо вивчена і її принципова схема має такий вигляд. Спочатку шляхом вбудовування нуклеотидів до незамкненого плюс-ланцюга добудовується S(+)-ланцюг ДНК. Далі процес може відбуватися за одним із двох можливих варіантів: реплікативним (продуктивним) або інтегративним.

При *реплікативному варіанті* транскрипція починається синтезом прегеномної РНК, яка, своєю чергою, стає матрицею для синтезу L(–)-ланцюга ДНК. Цей процес здійснюється за допомогою ферменту ревертази (зворотної транскриптази). Потім на матриці L(–)-ланцюга відбувається синтез S(+)-ланцюга ДНК, після чого починається трансляція білків капсиду та його складання. Отже, реплікація HBV відбувається за унікальною схемою: ДНК → РНК → ДНК. Особливість полягає в тому, що зворотній транскрипції передує синтез РНК із подальшим синтезом L(–)-ланцюга й утворенням неповної подвійної кільцевої (L—S) ДНК. При реплікативному варіанті утворюються повноцінні віріони.

При *інтегративному варіанті* трансляція геному захоплює ту його частину, яка кодує HBsAg. У результаті експресується HBsAg, але повноцінні віріони не утворюються, вільної ДНК вірусу в крові немає, тобто відбувається вибірковий синтез дефектних вірусних




**Мал. 41.** Схема будови HBV

частинок. Тільки наявність у крові ДНК вірусу свідчить про активну його реплікацію.

Антигенний комплекс HBV включає HBsAg — білок, що входить до ліпопротеїдної оболонки вірусу (продукт S-гена HBV), та ядерні білки: серцевинний HBcAg, HBeAg (продукти C-гена) і HBxAg. HBsAg синтезується у цитоплазмі гепатоцитів. На побудову вірусу йде лише третина антигену, решта у вигляді дефектних вірусних частинок циркулює в крові. Кількість HBsAg може сягати концентрації нормальних білків сироватки крові. Антиген легко ідентифікується і тому слугує важливим маркером ВГВ. Містить два поліпептидних фрагменти: preS, якому притаманні виражені імуногенні властивості (рекомбінантний продукт можна використовувати для приготування вакцинних препаратів) і preS2 — поліглобуліновий рецептор, який фіксує вірус на поверхні гепатоцита. Має 14 антигенних детермінант (a1, a2, a3, w1, w2, w3, w4, x, f, t, n, g, k), що визначають субтипи вірусу. HBcAg, з якого побудоване ядро (нуклеокапсид), і HBeAg — найпотужніші антигени збудника. *У вільному вигляді HBcAg у крові відсутній*, виявити його вдається лише в гепатоцитах або сироватці крові після оброблення її детергентом для руйнування віріонів. Синтез білка, ініційованого core-геном, призводить до утворення секреторного поліпептиду, який потрапляє в кров, — імунологічно ідентифікується як HBeAg (до складу капсиду не входить). Секреторний HBeAg з'являється у крові одночасно з HBsAg і свідчить про реплікацію HBV (маркер реплікації). HBxAg кодує регуляторні протеїни, які відіграють роль у реплікації вірусу й індукують процеси канцерогенезу.

Особливості реплікації HBV зумовлюють різноманітні генетичні модифікації збудника. Унаслідок мутацій можливі розвиток і подальший відбір (селекція) штамів, резистентних до захисних сил організму та окремих противірусних препаратів. Мутації, наслідком яких є резистентність до імунної відповіді, одержали назву "мутанти імунної втечі"; зміни, якими супроводжується резистентність до терапії, — "мутанти терапевтичної втечі". З появою штамів HBV із мутацією S-гена HBsAg може змінюватися настільки, що на нього перестають реагувати антитіла (анти-HBs), а імунокомпетентні клітини можуть втрачати здатність виявляти антиген. Такі мутації значно ускладнюють ідентифікацію HBsAg і відповідно діагностику ВГВ. Мутації core-гена часто призводять до припинення синтезу HBeAg. Через втрату найімуногеннішого антигену починає формуватися толерантність до збудника хвороби, зменшується імунний апоптоз, сповільнюється кліренс HBV. Мутація впливає на подальший розвиток хвороби та ускладнює лікування хронічного ВГВ.

HBV за кімнатної температури не втрачає вірулентності протягом 6 міс., при заморожуванні — до 20 років. Малочутливий до органічних розчинників і широковживаних дезінфекційних розчинів, чутливий до 70 % розчину етилового спирту. Характерною ознакою є термостабільність: витримує прогрівання за температури 60 °С протягом 4 год, 100 °С — 1 хв; сухий жар (160 °С) — 1 год. Оброблення бетопропіолактоном разом із УФО значно зменшує інфекційність плазми.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є хворі на гострий і хронічний ВГВ й так звані здорові вірусоносії. Хворі заразливі із середини інкубаційного періоду і протягом усієї хвороби, до звільнення організму від збудника (елімінація вірусу може затягуватися на невизначений час). Частим джерелом інфекції є хворі на цироз печінки і ГЦК, якщо останні етіологічно пов'язані з HBV. Значну небезпеку становлять особи із безсимптомним перебігом інфекційного процесу. Кількість їх значно перевищує зареєстровану захворюваність. Вірус у великій кількості міститься в крові, багатьох рідинах і тканинах організму, може виділятися з потом, слиною, менструальною кров'ю, спермою.

Нині провідний механізм зараження HBV — гемоконтактний, який реалізується як природними, так і штучними шляхами. До природних шляхів передачі належить статевий шлях; сюди також слід віднести й забруднення інфікованим матеріалом шкіри зі свіжими травмами (подряпинами, ранами тощо), яке відбувалося раніше в історії людства під час воєн, катастроф тощо, трапляється і тепер. Особливе значення в сучасній епідеміологічній ланці ВГВ належить саме штучним шляхам передачі, які забезпечили значне поширення вірусу в світі за останні два століття. Зараження HBV нерідко зумовлене передачею з кров'ю та її компонентами через недостатньо якісне обстеження донорів. Кількість артифіціальних зражень ВГВ у медичних закладах останніми роками значно зменшилася, проте захворюваність, пов'язана зі штучними шляхами передачі, залишається високою. Нерідко зараження відбувається внаслідок порушення правил санітарної безпеки медичними працівниками та їхню недбалу професійну діяльність. Власне через зв'язок ВГВ зі штучними (артифіціальними) зараженнями у багатьох медичних закладах (протитуберкульозних, ендокринологічних, гематологічних, відділеннях гемодіалізу та ін.) часто реєструють захворювання на ВГВ. Споживачі ін'єкційних наркотиків також створюють велику групу ризику зараження парентеральними гепатитами і ВІЛ-інфекцією. Штучні зараження можливі під час косметичних процедур, татуювання, ритуальних обрядів тощо, що супроводжуються порушенням цілості шкірних покривів і слизових оболонок. У побуті штучна гемоконтактна передача HBV може відбуватися при користуванні спільними із хворим ріжучо-колючими предметами (наприклад, лезом для гоління).

Механізм зараження плода і новонародженої дитини від вагітної і породіллі — вертикальний, його частота залежить від інтенсивності реплікації збудника. Від вагітних, хворих на HBeAg-позитивний хронічний ВГВ (реплікативна форма інфекційного процесу), інфікується 80—90 % новонароджених. Абсолютна більшість усіх заражень припадає на інтранатальний період, що зумовлено загальним кровообігом матері і плода, мікротравмуванням (мацерацією) шкіри, аспірацією навколоплідних вод тощо. На зараження в антенатальний період (трансплацентарна передача) припадає лише 10—15 %, у постна-

тальний — 5—7 % загальної кількості інфікованих дітей.

До груп ризику зараження через природні шляхи передачі належать статеві партнери вірусоносіїв, особи, які ведуть невпорядковане статеве життя, повії, гомосексуалісти, а також діти, народжені від матерів, які хворіли на ВГВ у III триместр вагітності або страждають на хронічний ВГВ. До груп із підвищеним ризиком зараження належать хворі, які отримують препарати крові (хворі на гемофілію та ін.) або часто піддаються парентеральним втручанням (хворі на цукровий діабет, туберкульоз тощо). Високий рівень захворюваності реєструють серед пацієнтів, які через тяжку ниркову недостатність повторно отримують процедури гемодіалізу.

Після перенесеного гострого ВГВ формується, як правило, тривалий стійкий імунітет. При хронічному ВГВ природний постінфекційний імунітет відсутній.

## ПАТОГЕНЕЗ

Сучасні уявлення про патогенез ВГВ ґрунтуються на тому, що HBV не справляє пряму цитопатогенну дію: організація геному вірусу дає змогу потрапляти до клітини-хазяїна і відтворювати запрограмовані процеси, суттєво не порушуючи функціонування інфікованої клітини. На сьогодні ВГВ розглядають як хворобу імунної відповіді. Прояви ВГВ пов'язані з експресією на поверхні гепатоцитів антигенів вірусу (HBcAg, HBeAg), які є мішенню для імунної відповіді. Саме імунна відповідь на антигени збудника призводить до запальних клітинних реакцій та інфекційного апоптозу — процесів, які спрямовані на руйнування інфікованих клітин. Виникає цитоліз із посиленням перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран, руйнуванням мітохондрій, втратою клітинами калію і збільшенням внутрішньоклітинного вмісту натрію й кальцію з розвитком порушень клітинного метаболізму.

Значення специфічної реактивності в патогенезі ВГВ переконливо підтверджують численні дані про зв'язок між перебігом хвороби і напруженістю імунної відповіді. Доведено, що при адекватній імунній відповіді розвивається гострий ВГВ, проте в разі генетично детермінованого або вторинного імунодефіциту виникає вірусоносійство або частіше — хронічний ВГВ із мінімальними проявами. У багатьох хронічних носіїв HBsAg з відсутністю або слабкою вираженістю змін у печінці спостерігають ознаки толерантності до антигенів HBV різного ступеня. Особливо сильний тип імунної відповіді (гіперергічна реакція) призводить до тяжкого перебігу гострого ВГВ, а при генетично детермінованій слабкості клітинних мембран — може бути причиною фульмінантного ВГВ і розвитком ГПЕ й печінкової коми.

Провідним механізмом ураження гепатоцитів є імунний апоптоз. Під впливом імунних процесів, насамперед реакцій клітинного імунітету, гепатоцити руйнуються, тобто організм звільняється від вірусу за рахунок власних клітин. Сенсибілізація Т-цитотоксичних лімфоцитів, які дезорганізують мембрани гепатоцитів, зумовлює розвиток автоімунних процесів. Антигеном у цьому випадку стають субстанції поверхневих структур і компоненти клітинних органел, модифіковані під впливом вірусу, і продукти метаболізму інфікованої клітини.

Прогресуванню імунопатологічних процесів сприяє також утворення імунних комплексів, цитотоксичну дію яких пов'язують із фіксацією комплементу (антикомплементарна активність сироватки крові). В осіб з ослабленим клітинним імунітетом до антигенів збудника втрачається здатність ефективно руйнувати інфіковані клітини, і процес затримується на етапі імунної відповіді. Якщо персистенція вірусу триває понад 6 міс., то хвороба вважається хронічною.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Клінічні форми ВГВ представлені в розділі "Вірусні гепатити. Загальна характеристика". Серед маніфестних випадків ВГВ найчастішим є **гострий циклічний перебіг** із клінічно вираженою жовтяницею на тлі синдрому цитолізу. Вирізняють такі періоди (стадії) хвороби: інкубаційний, продромальний (дожовтяничний), період розпалу (жовтяничний) і період реконвалесценції.

***Інкубаційний період*** триває 40—180 днів, найчастіше — 60—90 днів. У цей період, за 1—2 тиж. до появи клінічних симптомів, можна виявити першу ознаку патологічного процесу — підвищену активність АлАТ у сироватці крові.

***Дожовтяничний період*** зазвичай починається поступово і триває до 4—8 тиж. При гострому ВГВ спостерігають різні варіанти продромального періоду: артралгічний, астеновегетативний, диспепсичний, висипний, які дуже часто поєднуються.

*Артралгічний варіант* вважається характерним для ВГВ, його спостерігають у 25—30 % хворих. Проявляється болем у суглобах, що триває від кількох днів до 4—6 тиж., інколи довше. Найчастіше біль виникає у багатьох суглобах, зазвичай великих (колінних, гомілкових, плечових), однак можуть уражуватися й одиничні; можливий біль у хребті. Біль різної інтенсивності, в окремих випадках сильний, стійкий, хоча може бути миттєвим, летючим. У більшості хворих суглоби зовні не змінюються, іноді спостерігають почервоніння, припухлість.

*Астеновегетативний варіант* проявляється астенією, загальною слабістю, швидкою втомлюваністю, зниженням як фізичної, так і розумової працездатності, сонливістю, рідше порушенням сну, трохи підвищеною пітливістю. Можуть виникати головний біль, запаморочення. Скарги хворого неконкретні, тому діагноз часто встановлюють лише з розвитком жовтяниці.

*Диспепсичний варіант* при ВГВ характеризується погіршенням апетиту, частим болем або відчуттям важкості у ділянці правого підребер'я, дискомфортом у надчеревній ділянці. Рідше можуть з'являтися нудота, блювання, інколи багаторазове, а також відрижка, нетривалий пронос або закреп. Іноді виникають зміни смакових відчуттів, гіркота в роті.

*Висипний варіант* виникає рідко, зазвичай поєднується з артралгічним. Можуть виникати свербіж шкіри, поліморфна екзантема (петехіальна, еритематозна та переважно уртикарна, в окремих хворих за типом кропив'янки).

У невеликої частини хворих у цей період підвищується температура тіла; найчастіше вона субфе-

брильна, проте зрідка може перевищувати 38 °С, утримується 2—3 дні, дуже рідко довше. Гарячка зумовлена вираженим цитолізом гепатоцитів і є несприятливою прогностичною ознакою. Інколи (до 5 % хворих, зазвичай молодого віку без обтяжливих супутніх хвороб) ВГВ починається гостро, без вираженого дожовтяничного періоду, з появи жовтяниці ("латентний продром").

Об'єктивна симптоматика дожовтяничного періоду незначна. У цей час майже у всіх хворих печінка помірно збільшена, під час пальпації чутлива, інколи болюча, може збільшуватись і селезінка. Язик вкритий білим або брудно-сірим нальотом. Виникає помірний метеоризм. Тривалість дожовтяничного періоду різна, частіше 2—3 тиж. Наприкінці цього періоду сеча темнішає, набуває забарвлення на кшталт темного пива або міцного чаю.

Поява субіктеричності склер і слизових оболонок ротової порожнини свідчить про закінчення дожовтяничного і початок ***жовтяничного періоду***. Виникнення жовтяниці зазвичай супроводжується погіршенням стану хворих. Через кілька днів поступово жовтіє шкіра — спочатку вона світло-жовта, але за 2—5 днів жовтяниця може сягати максимуму. Фаза найвищого розвитку жовтяниці при неускладненому ВГВ триває 2—3 тиж., після чого рівень білірубіну в крові починає знижуватися. Печінка ще збільшується в розмірах, болюча під час пальпації. Часто саме в цей період виявляють спленомегалію. Характерно, що з початком жовтяниці у більшості хворих артралгії зникають або значно слабшають, але посилюються інтоксикація, астенічні й диспепсичні прояви, наростають загальна слабість, головний біль, у частини хворих — блювання. При ВГВ середнього ступеня тяжкості можуть виникати петехії на шкірі й кон'юнктивах, незначні носові кровотечі, мікрогематурія. Для тяжкого ступеня ВГВ характерні крововиливи у шкіру, масивні носові, маткові, ниркові, шлункові або кишкові кровотечі, інколи діапедезна кровотеча.

Поступово стан хворого поліпшується, настає зворотний розвиток хвороби: відновлюється екскреція білірубіну — жовтяниця зменшується, у випорожненнях з'являється стеркобілін, у сечі — уробілін. Спочатку слабшають, а у частини хворих повністю зникають диспепсичні розлади, відновлюється (може посилюватися) апетит. Випорожнення набувають звичайного темно-коричневого забарвлення, сеча стає світлою ("холемічна криза"). Зменшуються і розміри печінки. Попри відсутність гіпербілірубінемії ще деякий час спостерігається уробілінурія. Лише припинення уробілінурії свідчить про остаточну нормалізацію пігментного обміну.

У ***період реконвалесценції*** зі зникненням жовтяниці патологічний процес не завершується, відновлення різноманітних функцій печінки і регенеративні процеси довготривалі й залежать від тяжкості хвороби, віку, статі, супутніх захворювань. Частим залишковим симптомом є загальна слабість, що утримується 1—3 міс. і довше. Інколи протягом 3—5 років періодично виникають відчуття дискомфорту і біль у правому підребер'ї, надчеревній ділянці, найчастіше після їди або помірного фізичного навантаження. Можливий розвиток рецидивів і загострень захворювання. Приблизно у 15 % хворих залишається гепатомегалія. Зазвичай вона триває від 1 міс. до 1 року; довший період потребує ретельного обстеження, тому що гепатомегалія часто пов'язана із хронізацією (у печінці можуть виникати морфологічні зміни, характерні для розвитку хронічного гепатиту).

ВГВ може клінічно перебігати із синдромом холестазу, розвиток якого зумовлюють різноманітні стани і хвороби, що супроводжуються підвищенням концентрації холестерину в крові, похилий вік, вагітність, зловживання алкоголем, хронічні хвороби (цукровий діабет, туберкульоз, ураження травного каналу), а також уживання лікарських засобів, які спричинюють метаболічні розлади. Для холестазу при ВГВ характерні повільне наростання жовтяниці (протягом 2—3 тиж.), її тривалість інколи до 1 року і довше, стійка ахолія. Типовим симптомом холестазу є нестерпний свербіж шкіри, частими проявами — субфебрильна температура тіла, збільшення ШОЕ. Печінка зазвичай трохи збільшена, малоболюча, нечутлива під час пальпації. У хворих виникають тахікардія і артеріальна гіпотензія, через сильний свербіж може бути безсоння, дратівливість, і все ж загальний стан порушений мало, навіть диспепсичні прояви виражені помірно.

**Гострий безжовтяничний перебіг** ВГВ із цитолітичним синдромом за своїм початком нагадує дожовтяничний період циклічного жовтяничного перебігу. Під час огляду виявляють збільшення і чутливість печінки, іноді селезінки. Стан поліпшується за 3—10 днів, проте артралгічні або астеновегетативні симптоми можуть тривати до 30—40 днів і довше. Особливістю безжовтяничних форм є те, що вони перебігають значно легше, ніж жовтяничні, але частіше призводять до хронічних уражень печінки.

Легкий ступінь ВГВ характеризується відсутністю жовтяниці (стертий, інапарантний перебіг), а також розвитком жовтяниці без симптомів інтоксикації або з низькою їх інтенсивністю. Характерні незначна загальна слабість, легкі диспепсичні розлади, зазвичай у вигляді нудоти і помірного зниження апетиту. Основні показники білкового, вуглеводного, жирового обміну — у фізіологічних межах або з незначними відхиленнями. Рівень гіпербілірубінемії не перевищує 100 мкмоль/л, активність АлАТ сироватки крові помірно підвищена (не більше ніж у 40 разів від норми для сучасних методик визначення за допомогою напівавтоматичних й автоматичних кінетичних аналізаторів), менше підвищена активність АсАТ.

Ступінь середньої тяжкості встановлюють за наявності жовтяниці з помірною інтоксикацією, яка проявляється загальною слабістю, періодичним головним болем; може спостерігатися інверсія сну. Диспепсичні розлади характеризуються зниженням апетиту, анорексією, нудотою, одноразовим блюванням. Можуть виникати помірні геморагічні прояви. Біохімічні показники змінюються: активність АлАТ підвищується значно (більше ніж у 40 разів від норми), трохи менше збільшується активність АсАТ; рівень гіпербілірубінемії становить 100—200 мкмоль/л, гіпергаммаглобулінемія помірна; дещо сповільнюється синтез протромбіну, проакцелерину, проконвертину.

Тяжкий ступінь ВГВ характеризується посиленням ознак печінково-клітинної недостатності: наростають загальна слабість, головний біль, пітливість; виника-

ють анорексія, багаторазове блювання; посилюється безсоння або сонливість, часто виникає жовтяниця. Характерним є геморагічний синдром. Змінені майже всі основні показники білкового, вуглеводного, жирового та інших видів обміну. Рівень гіпербілірубінемії зазвичай перевищує 200 мкмоль/л, активність АлАТ і АсАТ значно підвищена. Із біохімічних показників найінформативнішим є визначення концентрації факторів згортання крові, насамперед протромбіну, проакцелерину, проконвертину. Сповільнення їх синтезу до критичного рівня (20—30 %) свідчить про вкрай тяжкий перебіг гепатиту. Особливе прогностичне значення надається синтезу протромбіну. Зниження ПТІ до 60 % і нижче вказує на ризик розвитку ГПЕ. При фульмінантному ВГВ з'являються ознаки, які засвідчують розвиток гострого (підгострого) гепатонекрозу і ГПЕ (див. "Вірусні гепатити, загальна частина").

Гострий ВГВ із жовтяницею здебільшого завершується одужанням, лише в 5 % випадків набуває хронічного перебігу. Проте переважна більшість хворих на хронічний ВГВ заперечують в анамнезі жовтяницю, тобто хронізація переважно відбувається як наслідок легких, безжовтяничних і навіть субклінічних форм хвороби. Визначальною у розвитку ХВГВ є активність інфекційного процесу. Саме тому Всесвітня асоціація з вивчення печінки (1988) та Європейський (1988) і Всесвітній (1994) конгреси гастроентерологів звернули увагу на пріоритетне значення особливостей реплікації для оцінювання активності інфекційного процесу, зокрема як показника для противірусної терапії. Згідно з їхніми рекомендаціями, за типом репродукції HBV стали виділяти дві форми ХВГВ: *реплікативну й інтегративну*. Ознакою реплікативної форми ХВГВ є наявність у сироватці крові ДНК HBV.

ХВГВ утворює доволі строкату групу, до якої входять безсимптомні, латентні форми хвороби і тяжкі ураження печінки. Основним чинником, що впливає на тяжкість процесу, є інтенсивність реплікації вірусу. Клінічно виражений ХВГВ протягом тривалого часу характеризується незначною інтоксикацією, помірними астеновегетативними і/або диспепсичними проявами. Хворі переважно скаржаться на зниження працездатності, легку втомлюваність, іноді незначні диспепсичні розлади, які можуть періодично посилюватися, особливо після споживання їжі. Під час огляду можна виявити незначну іктеричність шкіри і слизових оболонок, зрідка поодинокі судинні зірочки на шкірі. Печінка помірно збільшена, у частини хворих під час пальпації чутлива або болюча; інколи збільшена селезінка. У разі загострень стан хворих погіршується, може посилюватися жовтяниця. Найчастіше загострення проявляється підвищенням активності амінотрансфераз із переважанням АсАТ ("біохімічне" загострення).

Для ХВГВ, що прогресує, характерними ознаками слугують гіперактивність АлАТ і АсАТ, гіпергаммаглобулінемія (зазвичай перевищує 30 %). Закономірним є помірне підвищення активності ЛФ, значне зниження колоїдної стійкості білків сироватки крові. Вираженість клінічних проявів ХВГВ прямо корелює з відхиленням від норми основних біохімічних показників. У хворих із реплікативною формою інфекційного процесу майже завжди виявляють клінічні ознаки позапечінкових уражень. Найбільше клінічне значення мають судинні ураження: різні форми васкулітів, артеріїтів, капіляритів. ХВГВ часто супроводжують цитопенічні синдроми (анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія), доведено зв'язок значної частини гломерулонефритів із HBV, простежується зв'язок ХВГВ із синдромом і хворобою Шегрена, аспермією, панкреатитом, кріоглобулінемією, хронічною полінейропатією, синдромом Джанотті—Крості та ін.

У незначної частини хворих на ХВГВ виявляють антинуклеарні антитіла, антитіла до непосмугованих м'язів, мітохондрій, що свідчить про роль автоімунних процесів, приєднання автоімунного компонента.

## УСКЛАДНЕННЯ

Найчастішим ускладненням гострого ВГВ є ГПЕ й ураження жовчних шляхів; також виникають різноманітні позапечінкові прояви. Можливий розвиток синдрому Гієна—Барре. Унаслідок ХВГВ розвиваються цироз печінки і ГЦК. Цироз має клінічну картину і морфологічні зміни, подібні до цирозів іншого походження. Найнебезпечнішими для життя ускладненнями цирозу печінки є кровотечі з вен стравоходу, шлунка. Печінкова кома при цирозі має порто-кавальний або змішаний тип. За наявності ГЦК або цирозу печінки прогноз, безумовно, несприятливий.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії.* Встановлення факту захворювання на ВГ (без уточнення етіології) і диференціальна діагностика з ураженнями печінки іншого походження (групи так званої холестатичної і печінкової жовтяниці, пігментні гепатози, токсичні ураження тощо) при всіх гепатитах однотипні, хоча для клінічного перебігу ВГВ відносно типовими є поступовий розвиток, тривалий дожовтяничний період, частий артралгічний варіант його перебігу, нерідко позитивний епідеміологічний анамнез (відомості про гемоконтактну чи статеву передачу).

У період розпалу у більшості хворих на ВГВ відповідно до ступеня тяжкості спостерігають лейкопенію або нормоцитоз, відносний або абсолютний лімфоцитоз, тромбоцитопенію, визначають відповідне ступеню тяжкості підвищення рівня загального білірубіну, його фракцій, активності АлАТ і АсАТ. При холестатичному перебігу ВГВ рівень білірубіну (переважно прямої фракції) значно вищий, ніж при нехолестатичному перебігу. Активність АлАТ підвищена помірно. Значно зростає активність ЛФ.

*Специфічна діагностика.* Уже в інкубаційний період з'являється HBsAg. За його відсутності визначають антитіла до HBcAg — анти-HBc. Залежно від класу імуноглобулінів, до якого вони належать, можна диференціювати гострий і ХВГВ. Наявність HBeAg у сироватці крові вказує на реплікацію і дає змогу діагностувати реплікативну форму ХВГВ. Антигени вірусу й антитіла до них виявляють шляхом ІФА. За відсутності у крові HBeAg у ПЛР визначають ДНК вірусу. Тривала (понад 6 міс.) реплікація ДНК HBV або персистенція HBsAg — ознака ХВГВ. Детальну характеристику діагностичних маркерів ВГВ наведено нижче.

**Серологічні маркери HBV-інфекції**

| Маркер | Значення |
|---|---|
| HBsAg | При гострому ВГВ HBsAg з'являється в крові вже в інкубаційний період, при ХВГВ — вказує на можливу наявність вірусу в організмі |
| Анти-HBs | Зазвичай з'являються у період реконвалесценції гострого ВГВ, свідчать про раніше перенесену інфекцію. Їх визначають для оцінювання ефективності профілактичної вакцинації |
| HBcAg | У вільному стані в крові відсутній. Виявлення можливе лише після оброблення сироватки детергентом і свідчить про наявність вірусу в організмі. Розроблено діагностичні тест-системи для виявлення HBcAg у РІФ та ІФА |
| Анти-HBc IgM | Типові для гострого ВГВ, можуть бути його єдиним маркером. При ХВГВ вказують на активність процесу, концентрація низька |
| Анти-HBc IgG | Типові для ХВГВ. За відсутності HBsAg зазвичай мають анамнестичне значення, але у частини таких пацієнтів у сироватці крові наявна ДНК HBV |
| HBeAg | Маркер реплікації. Відсутність HBeAg не виключає реплікації, тому що квазивид HBV із мутацією core-гена втрачає здатність до синтезу HBeAg. Хворі з HBeAg є активним джерелом інфекції. Має прогностичне значення: 1) затримка елімінації HBeAg при гострому ВГВ вказує на високу ймовірність хронізації; 2) персистенція HBeAg у вагітних свідчить про високий ризик перинатальної передачі HBV (до 90 %) |
| Анти-HBe | Поява анти-HBe свідчить про елімінацію збудника, початок одужання. При ХВГВ вказує на припинення реплікації (позитивна ознака). Проте це не стосується core-мутантів HBV. Наявність у сироватці крові анти-HBe й одночасно ДНК HBV, за відсутності HBeAg, із високою ймовірністю вказує на мутацію HBV, що слід ураховувати при лікуванні ХВГВ |
| ДНК HBV | Свідчить про реплікацію HBV, його виявляють у ПЛР. Основний маркер реплікації HBV |

Діагностика ХВГВ передбачає обов'язкове розмежування хронічної інфекції і хронічного гепатиту, згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (EASL) 2017, а також виявлення HBeAg-негативного та HBeAg-позитивного варіантів перебігу інфекції. Критерієм HBeAg-негативного варіанта перебігу інфекції є наявність ДНК HBV за відсутності HBeAg (виявляють анти-HBe). Окрім того, у сучасній термінології виділяють "окультну HBV-інфекцію", коли в пацієнтів HBsAg негативний, але позитивні антитіла до HBcAg (анти-HBc), ДНК HBV у сироватці крові, як правило, не визначається, а наявність антитіл до HBsAg (анти-HBs) є варіабельною. У таких пацієнтів можлива реактивація HBV при імуносупресії.

## ЛІКУВАННЯ

При гострому ВГВ госпіталізація обов'язкова. Противірусну терапію проводять обмежено, лише за наявності ознак, що вказують на високу ймовірність хронізації інфекційного процесу (переважно затяжний гепатит із тривалою HBe-антигенемією), а також при тяжкому перебігу ВГВ із загрозою розвитку ГПЕ та початкових її проявах. Раннє призначення противірусних препаратів — тенофовіру, або ентекавіру, або ламівудину — може запобігти прогресуванню та розвитку ГПЕ, трансплантації печінки і смерті. Однак цей ефект не спостерігається, якщо противірусну терапію розпочинають пізно при виражених ознаках ГПЕ.

Лікування хворих із легким і середнім ступенем тяжкості обмежується базисною терапією, мета якої — забезпечити зменшення фізичних, емоційних і харчових навантажень (як при ВГА). Загальновизнаною умовою ефективної терапії є лікувальне харчування з виключенням жирної, гострої, смаженої їжі, будь-яких спиртних напоїв.

При виражених ознаках інтоксикації проводять інфузійну дезінтоксикаційну терапію, переважно 5—10 % розчином глюкози. Для лікування більшості хворих достатньо 400—500 мл розчину глюкози на добу. Доцільне також призначення ентеросорбентів, лактулози, особливо при тяжкому перебігу й загрозі розвитку ГПЕ.

Хворі на фульмінантний ВГВ потребують інтенсивної терапії, ефективність якої залежить від своєчасності лікування: запізнення на кілька годин зменшує шанси на успіх. Провідними напрямами є дезінтоксикація, нормалізація електролітного балансу, зменшення автолізних процесів, боротьба з гіпоксією та ішемією печінки. Дезінтоксикація передбачає зменшення кишкового токсикозу: сифонні промивання шлунка й кишок; призначення також ентеросорбентів, лактулози. Для усунення надмірної кількості аміаку в крові, якому надають велике значення в патогенезі ГПЕ, внутрішньовенно вводять препарати L-орнітин L-аспартату. Для усунення токсикозу, нормалізації розладів гемодинаміки використовують плазмозамінні розчини на основі декстрану та ін., для пригнічення автолізу — його інгібітори (контрикал та ін.), для усунення геморагічного синдрому — кріопреципітат і заморожену плазму, етамзилат. Призначення ГКС ґрунтується на результатах більш давніх досліджень, які в більшості випадків не включали сучасні противірусні препарати. Через недостатню ефективність такого лікування при ГПЕ розроблено інші методи замісної терапії: 1) еферентне штучне апаратне підтримання функції печінки; 2) трансплантацію донорської печінки; 3) змішане штучно-біологічне підтримання функції.

Для лікування холестатичного перебігу ВГВ використовують жиророзчинні вітаміни, препарати урсодезоксихолевої кислоти. Для зменшення інтенсивності свербежу призначають конкурентні антагоністи опіоїдів.

У лікуванні ХВГВ провідне місце посідає противірусна терапія пегільованими інтерферонами і/або аналогами нуклеозидів — препаратами з доведеною ефективністю. Тривалість й ефективність лікування обмежують мутації вірусу, розвиток яких супроводжується формуванням резистентності до препаратів. Проте нині є препарати — аналоги нуклеозидів з високим бар'єром резистентності (тенофовір, ентекавір), які призначають протягом тривалого періоду. У дорослих лікування ХВГВ регламентоване Наказом МОЗ Україні № 49 від 15.01.2021 "Стандарти медичної допомоги "Вірусний гепатит В у дорослих" та "Вірусний гепатит В. Клінічна настанова, заснована на доказах". В основу цих документів покладено рекомендації ВООЗ, EASL, AASLD (American Assotiation for the Study of Liver Diseaces).

Хворих на гострий ВГВ виписують за клінічними показаннями: відновлення пігментного обміну, відсутність скарг, нормалізація розмірів печінки. Допускається незначне підвищення активності АлАТ. Наявність у сироватці крові HBsAg (за відсутності ДНК HBV) не є протипоказанням до виписування.

Хворих на ХВГВ лікують в амбулаторних умовах, госпіталізація показана в разі загострення, посилення ознак печінкової недостатності.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактику поділяють на неспецифічну і специфічну. *Неспецифічні заходи* аналогічні тим, які проводять для профілактики ВІЛ-інфекції: боротьба з наркоманією, запобігання зараженню під час статевих зносин, якісна стерилізація медичного інструментарію, ефективний епідеміологічний нагляд за виконанням медичних процедур у лікувальних закладах усіх форм власності, запобігання зараженню під час косметичних процедур, удосконалення системи обстеження донорів та ін.

*Специфічна профілактика* нині передбачає щеплення рекомбінантними вакцинами, яке рекомендоване новонародженим згідно з Національним календарем щеплень. Якщо мати новонародженого хворіє на активний гепатит, застосовують пасивно-активний підхід — вакцинацію починають у перші 12 год життя, незалежно від маси тіла, разом з уведенням імуноглобуліну проти гепатиту В [HBIG]. Щеплення також рекомендовані підліткам; особам, які належать до груп ризику, включаючи медичних працівників; хворим, яких готують до трансплантації органів і тканин; пацієнтам із хронічними захворюваннями, що часто потребують уведення препаратів крові й інших ін'єкційних препаратів, та ін.

Схема вакцинації, згідно з якою другу дозу вводять через 1 міс., а третю — через 6 міс. після першої (0, 1 та 6 міс.), забезпечує оптимальний рівень імунітету на 7-й місяць і високі титри антитіл. У виняткових випадках за необхідності швидкого формування імунітету (наприклад, мандрівникам у високоендемічні регіони) дорослим, які проходять курс щеплень з метою профілактики ВГВ за місяць до виїзду, другу ін'єкцію роблять через 7 днів після першої, третю — через 21 день після першої (0, 7 і 21 день). У разі застосування цієї схеми четверту дозу рекомендують уводити через 12 міс. після першої.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Повсюдне поширення, високий рівень захворюваності, тяжкість перебігу, особливості наслідків (розвиток хронічного гепатиту, цирозу печінки, ризик ГЦК) роблять проблему ВГВ однією з найактуальніших у медицині.
- Особливістю збудника є наявність зворотної транскриптази і дефектної (одноланцюгової) ділянки ДНК. Вірус не є цитотоксичним (реплікація вірусу не впливає на процеси життєдіяльності клітини).
- ВГВ передається за допомогою гемоконтактного і вертикального механізмів, таких само, як при ВІЛ-інфекції. Поширення ВГВ зумовлюють наркоманія, статеві перверсії, недоліки у стерилізації медичного інструментарію, недостатньо ретельне обстеження донорів крові.
- Провідною ланкою патогенезу є поява антигенів збудника на поверхневій мембрані гепатоцитів, що спричинює імунний апоптоз. ВГВ — хвороба імунної відповіді.
- Хронізація зумовлена недостатністю імунної відповіді на антигени збудника; перехід у ХВГВ найчастіше є наслідком легких і навіть субклінічних форм інфекції.
- Специфічна діагностика ВГВ ґрунтується на виявленні маркерів інфекції у сироватці крові — антигенів збудника й антитіл до них. При ХВГВ обов'язковим є встановлення реплікації — визначення HBeAg і ДНК HBV.
- Летальність при гострому ВГВ переважно зумовлена розвитком фульмінантного гепатиту.
- Специфічна терапія ХВГВ передбачає противірусне лікування пегільованими інтерферонами і/або аналогами нуклеозидів — препаратами з доведеною ефективністю. Терапія довготривала, ефективність недостатня. Її результат оцінюють на підставі визначення ДНК HBV у крові хворого за допомогою ПЛР.
- Противірусна терапія аналогами нуклеозидів може призводити до мутацій вірусу, унаслідок чого виникає резистентність до певних препаратів.
- ВГВ належить до вакцинокерованих інфекцій — щеплення є високоефективним засобом профілактики.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які особливості реплікації HBV?
2. Назвіть механізми зараження, природні й штучні шляхи передачі збудника ВГВ, групи ризику щодо зараження HBV.
3. Укажіть провідний механізм патогенезу ВГВ.
4. Перерахуйте клінічні форми гострого ВГВ, варіанти дожовтяничного періоду.
5. Які критерії тяжкості гострого ВГВ?

6. Назвіть перші клінічні прояви ГПЕ.
7. Які серологічні маркери гострого і хронічного ВГВ?
8. Який вплив мутацій вірусу на перебіг ВГВ і специфічну діагностику?
9. Назвіть лабораторні показники реплікації HBV.
10. Укажіть принципи диференціації гострого і ХВГВ за маркерами інфекції.
11. Назвіть види противірусної терапії ВГВ і групи хворих, які підлягають лікуванню.
12. Перерахуйте заходи специфічної і неспецифічної профілактики ВГВ.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудник ВГВ належить до родини:**

A. Picornaviridae
B. Flaviviridae
C. Hepeviride
D. Hepadnaviridae
E. Poxviridae

**2. Який механізм передачі HBV?**

A. Контактний
B. Повітряно-краплинний
C. Аліментарний
D. Гемоконтатний
E. Трансмісивний

**3. Ознаками реплікації HBV є виявлення в крові:**

A. HBsAg
B. HBeAg
C. Анти-HBe
D. Анти-HBs
E. HBcAg

**4. Ознакою реплікації у хворих на HBeAg-негативний ХВГВ є виявлення у крові:**

A. ДНК HBV
B. HBsAg
C. Анти-HBe
D. HBeAg
E. HBcAg

**5. На користь гострого ВГВ свідчить наявність у крові високої концентрації:**

A. HBsAg
B. Анти-HBs
C. Анти-HBc IgM
D. HBeAg
E. Анти-HBc IgG

**6. Провідним клінічним варіантом перебігу дожовтяничного періоду ВГВ вважають:**

A. Астеновегетативний
B. Грипоподібний
C. Диспепсичний
D. Висипний
E. Артралгічний

**7. При "окультній HBV-інфекції" усі маркери ХВГВ у крові можуть бути негативними маркерами, крім:**

A. HBsAg
B. Анти-HBs
C. HBeAg
D. ДНК HBV
E. Анти-HBc

**8. Ранньою ознакою ГПЕ є:**

A. Висока активність АлАТ у сироватці крові
B. Інверсія сну
C. Пронос
D. Блювання
E. Петехії на шкірі

**9. Показником інтенсивності холестазу є:**

A. Активність АлАТ у сироватці крові
B. Активність АсАТ у сироватці крові
C. Активність ЛФ у сироватці крові
D. Рівень білірубіну в крові
E. Рівень ПТІ

**10. На активність цитолізу у хворих на гострий ВГВ вказує:**

A. Рівень білірубіну в сироватці крові
B. Активність ЛФ у сироватці крові
C. Активність АлАТ у сироватці крові
D. Рівень холестерину в сироватці крові
E. Кількість лейкоцитів у крові

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – D; **2** – D; **3** – B; **4** – A; **5** – C; **6** – E; **7** – E; **8** – B; **9** – C; **10** – C.

# Вірусний гепатит С

ВГС (англ. *virae hepatitis C; HCV-intection*) – антропонозне інфекційне захворювання з контактним механізмом передачі збудника, для якого характерні здебільшого хронічний перебіг, переважне ураження печінки й тяжкі наслідки (цироз печінки і ГЦК).

За оцінками ВООЗ, станом на 2019 р. 58 млн людей у світі інфіковані HCV, що становить 0,75 % усього населення. Серед інших вірусних уражень печінки ВГС є найнебезпечнішим – у 80 % пацієнтів HCV-інфекція спричинює хронічний гепатит; він стоїть на

першому місці як причина пересадки печінки внаслідок тяжких ускладнень захворювання — декомпенсованого цирозу і ГЦК. Поліорганність ураження, інфікування найбільш працездатних верств населення, відсутність вакцин, проблемні питання лікування завдають колосальних економічних збитків населенню і державі.

Поширеність HCV у різних регіонах земної кулі неоднорідна. Так, у Північній Америці близько 2 % інфікованих, тоді як в інших країнах (наприклад, в Єгипті) цей показник сягає 15 %. За даними CDC, 3,9 млн американців інфіковано HCV, а 2,7 млн мають хронічну форму інфекції. Однак і ці дані ґрунтуються на вивченні стану здоров'я осіб із благополучних сімей, без урахування захворюваності серед ув'язнених, безхатченків й осіб, які мають душевні розлади. За неофіційними даними, в Україні інфіковано близько 3 % населення, а за останні 10 років захворюваність зросла щонайменше у 8 разів.

## ЕТІОЛОГІЯ

HCV має одноланцюгову РНК і належить до родини Flaviviridae. Його геном кодує синтез структурних (протеїн С, або core protein), оболонкових (envelope; Е1- і Е2/NS1-глікопротеїни) і неструктурних (NS2, NS3, NS4, NS5) протеїнів. До неструктурних протеїнів в організмі людини виробляються антитіла, які визначають методом імуноблотингу. На сьогодні виділяють 11 генотипів вірусу, понад 100 його субтипів і велику кількість так званих квазивидів. Останні відіграють основну роль у формуванні стійких до лікування штамів вірусу. Генотипи 1a, 1b, 2a, 2b, 2c і 3a становлять понад 90 % усіх ізолятів вірусу, отриманих у Північній і Південній Америці, Європі, Росії, Китаї, Японії, Австралії і Новій Зеландії. Генотипи 4, 5a і 6 відповідно виявляють у Центральній і Південній Африці, Південно-Східній Азії. В Україні та інших країнах СНГ переважають генотипи 1b (близько 70 %) і 3a. Генотип не впливає на прогноз захворювання, але дає змогу спрогнозувати ефективність і тривалість лікування. Із генотипом 1 частіше пов'язані висока віремія (понад 1 млн копій/мл, або приблизно 400 000 МО/мл) і низька відповідь на інтерферонотерапію, хворі з генотипом 4 також погано піддаються лікуванню; генотип 3 частіше спричинює стеатоз печінки.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є хворі на ВГС чи ХВГС і вірусоносії. У крові вірус з'являється через 1—3 тиж. після інфікування.

Провідним механізмом передачі HCV є гемоконтактний, можливий і вертикальний. До запровадження тестування крові на наявність HCV найбільше епідеміологічне значення мало переливання крові та її препаратів. Тепер найактуальнішим є інфікування при вживанні парентеральних наркотичних речовин (у 87,5 % наркоманів виявляють антитіла проти HCV, частіше це генотип 3a), а також унаслідок маніпуляцій у лікувальних закладах (оперативні втручання, стоматологічні процедури і т. ін.). Передача збудника при гетеро- і гомосексуальних контактах, від інфікованої матері до новонародженого може мати місце, але реалізується значно рідше, ніж, наприклад, при ВГВ. Так, ризик зараження дитини серопозитивною жінкою в середньому становить 2 % і підвищується до 7 % за наявності в крові вагітної РНК вірусу. Якщо жінка під час вагітності продовжує застосовувати внутрішньовенні наркотичні речовини, ризик інфікування дитини зростає до 10 %, при коінфекції з ВІЛ — до 20 %. До групи ризику також належать хворі на гемофілію й особи, які перебувають на гемодіалізі.

Дані щодо стійкості вірусу в навколишньому середовищі обмежені. На відміну від ВГВ забруднення навколишніх предметів кров'ю не є вагомим фактором ризику передачі інфекції, за виключенням відділень гемодіалізу. Можливість сероконверсії (появи анти-HCV) після випадкової трансшкірної експозиції від HCV-позитивного джерела становить у середньому 1,8 %, причому здебільшого передача відбувалась у разі використання порожнистих голок. Не було задокументовано випадків передачі через неушкоджені шкіру і слизові оболонки.

Природна сприйнятливість людей до HCV-інфекції висока. Антитіла, що їх виявляють в організмі інфікованої людини, не мають протективних властивостей і їх наявність не захищає від повторного інфікування як гомологічним, так й іншим штамом HCV.

## ПАТОГЕНЕЗ

Після проникнення в організм людини вірус переважно реплікується в гепатоцитах, хоча може уражувати й клітини крові, підшлункової й щитоподібної залоз, нирок, судин тощо. Така поліорганність зумовлює поліморфізм клінічних симптомів ВГС, а також велику кількість позапечінкових проявів. У деяких хворих вони домінують над ураженням печінки і зумовлюють значні труднощі насамперед у лікуванні таких хворих. HCV має слабку імуногенність, що формує сповільнений Т-клітинний і гуморальний імунітет. Упродовж як гострої, так і хронічної стадії інфекції РНК вірусу наявна в крові. Особливістю HCV є здатність реплікуватися з великою кількістю мутацій, у результаті чого в крові циркулює багато антигенних варіантів (квазивидів), що сприяє уникненню імунологічного надзору. Усе це зумовлює великий хроніогенний потенціал HCV.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють:

B17.1. Гострий ВГС

B18.2. ХВГС

***Гострий ВГС.*** На жаль, більшість форм первинного інфікування перебігає без будь-яких клінічних ознак, тому на сьогодні приблизно у 80 % хворих захворювання уперше діагностують уже на стадії хронічного процесу, у гіршому випадку — на стадії декомпенсованого цирозу печінки, що дало характерну назву HCV — "лагідний убивця". За даними різних авторів, кількість гострих форм ВГС не перевищує 10—20 % загальної кількості інфікованих; усі дослідження з цього приводу характеризуються невеликою кількістю учасників, що в сукупності з утрудненою діагностикою гострої інфекції (відсутність

антитіл) унеможливлює розроблення системних рекомендацій щодо ведення таких хворих. Інкубаційний період у середньому триває 7—28 тиж. Клінічні прояви у дожовтяничний період відсутні. Симптоми жовтяничного періоду (нездужання, нудота, біль у правому підребер'ї тощо) неспецифічні і трапляються при гострих гепатитах іншої етіології. Тяжкі й фульмінантні форми гострого ВГС є дискутабельними. У разі клінічно маніфестного ВГС симптоми захворювання спостерігають упродовж 2—12 тиж.

***ХВГС*** розвивається приблизно у 80 % інфікованих. Його клінічними ознаками є збільшення печінки і селезінки, гіперферментемія і наявність анти-HCV у крові не менше ніж протягом 6 міс. за умови виключення інших хронічних захворювань печінки. Будь-яких специфічних клінічних симптомів ураження печінки немає. Діагноз ґрунтується переважно на лабораторних даних. ХВГС може характеризуватися як нормальною, так і підвищеною активністю амінотрансфераз. У всіх хворих у крові виявляють анти-HCV та/або РНК вірусу.

Нормальну активність амінотрансфераз мають приблизно 25 % хворих. Цю категорію хворих найчастіше виявляють випадково під час скринінгового обстеження або серед донорів.

Підвищену активність амінотрансфераз мають близько 75 % хворих. Захворювання у них також має безсимптомний перебіг, незначно виражений астенічний синдром не корелює з активністю процесу в печінці. При пункційній біопсії виявляють тяжчі ураження. Уживання алкоголю, гепатотоксичних препаратів і наявність імунодефіциту підвищують ризик розвитку в цій групі хворих цирозу печінки протягом 5—10 років.

HCV-індукований цироз печінки є причиною щорічної летальності щонайменше 3000—4000 хворих. Частота розвитку цирозу печінки становить 3—4 % на рік і посідає перше місце серед причин трансплантації печінки.

Усі форми ХВГС можуть перебігати із багатьма позапечінковими проявами. Їх частота у різних країнах варіює від 38 до 74 %. До провідних позапечінкових симптомів належать змішана кріоглобулінемія (у тому числі і мезангіокапілярний гломерулонефрит), імунна тромбоцитопенія, синдром Шегрена, вузликовий поліартрит, автоімунний тиреоїдит, цукровий діабет 2-го типу, синдром Бехчета, червоний плоский лишай і багато інших. Ці прояви не лише ускладнюють природний перебіг захворювання, а й зумовлюють значні труднощі у лікуванні таких хворих.

## ДІАГНОСТИКА

У зв'язку із неспецифічністю клінічної картини різних форм HCV-інфекції остаточний діагноз переважно ґрунтується на комплексній лабораторній діагностиці.

Обов'язковому обстеженню на наявність антитіл до HCV підлягають:

- особи, які вживають наркотичні речовини парентеральним шляхом;
- хворі на гемофілію, які отримували фактори згортання крові до 1987 р.;
- хворі, яким проводили гемодіаліз (незалежно від давності проведення);
- особи з незрозумілим підвищенням активності амінотрансфераз;
- пацієнти, яким переливали кров та її компоненти, проводили пересадку органів до липня 1992 р. (в Україні — із 2003);
- діти, які народилися від інфікованої матері;
- медичні працівники, пожежники, робітники рятувальних служб у разі потрапляння інфікованої крові на слизові оболонки і ділянки ушкодженої шкіри;
- ВІЛ-інфіковані;
- статеві партнери HCV-інфікованих.

*Специфічна діагностика.* Поетапна діагностика ВГС включає імунологічні, молекулярно-генетичні методи і пункційну біопсію печінки.

1. Імунологічні методи. Визначення анти-HCV проводять методами ІФА 3-го покоління. Їх чутливість і специфічність становить 99 %. Слід зазначити, що в деяких випадках негативний тест на анти-HCV не виключає інфекції. До таких належать випадки гострого ВГС й імунодефіцитні стани. Антитіла до протеїнів, що кодуються зоною РНК HCV, NS3 і NS5, не є абсолютними маркерами ані гострого, ані хронічного гепатиту.

2. Молекулярно-генетичні методи спрямовані на визначення вірусу в крові хворого і є основними для підтвердження діагнозу ХВГС. Із цією метою використовують якісні й кількісні дослідження. *Якісне* дослідження дає змогу встановити наявність чи відсутність у крові РНК вірусу, *кількісне* — виявити кількість вірусу в крові у числовому еквіваленті. Існують *кількісні* й *напівкількісні* дослідження. За допомогою кількісних досліджень визначають концентрацію вірусу в конкретного хворого методами, що ґрунтуються на ПЛР. В Україні частіше використовують ПЛР. З метою стандартизації концентрацію РНК вірусу виражають у МО/мл. Інші методи кількісного визначення РНК HCV (напівкількісний, копії/мл) не рекомендують застосовувати для оцінювання вірусемії через неможливість порівняти результати, які були отримані навіть з однієї лабораторії, тому що робочі діапазони концентрацій у різних наборів неоднорідні.

Наступним етапом діагностики є *генотипування* вірусу. Слід зазначити, що у невеликої кількості хворих (менше 3 %) не вдається визначити генотип вірусу, приблизно в 1—4 % випадків захворювання виявляють одразу два генотипи.

Методи кількісного визначення вірусного навантаження і генотипування є найбільш високовартісними, тому їх застосовують лише в разі проведення специфічної терапії.

3. Пункційна біопсія печінки необхідна для отримання даних про ступінь фіброзу печінки. Натепер це єдиний метод вірогідної діагностики гістологічних змін у печінці. Розроблені біохімічні методи виявляють лише термінальні стадії фіброзу і не дають змоги оцінювати проміжні стадії. У США і країнах Західної Європи для оцінювання ступеня фіброзу широко застосовують системи ISHAK і METAVIR. В Україні використовують систему визначення гістологічної активності, запропоновану Р. Кно-

делем у 1981 р. За даними цих систем, лікування безумовно показане у стадії мостоподібного фіброзу, проте нині, згідно з національним протоколом, усі HCV-інфіковані пацієнти, які бажають лікуватися і не мають протипоказань, повинні отримувати лікування. Також для визначення наявності чи відсутності цирозу або фіброзу використовують неінвазивні методи: наприклад, еластометрію печінки, Фіброскан.

*Особливості діагностики гострого ВГС.* Виявлення РНК HCV на тлі анти-HCV не дає змоги відрізнити гострий ВГС від загострення ХВГС. У гостру стадію сероконверсія (тобто поява антитіл до HCV) може виникати через 1–2 міс. після цитолізу гепатоцитів, який проявляється підвищенням рівня АлАТ. Лише через 2–10 тиж. від початку захворювання у крові можна визначити антитіла до ядерного (*core*) антигену класу IgM, потім IgG. Антитіла до неструктурних білків у гостру стадію хвороби частіше не виявляють. Таким чином, за відсутності специфічних тестів точність діагностики гострого ВГС невелика. Найбільш вірогідним діагноз гострого ВГС є за наявності РНК вірусу в крові й відсутності антитіл до core-антигену; також потрібно враховувати дані епідеміологічного анамнезу.

## ЛІКУВАННЯ

Метою противірусного лікування гострого та хронічного процесу є стійке зникнення вірусу із крові (відсутність РНК HCV за результатами різних методів діагностики) та нормалізація активності амінотрансфераз.

На сьогодні основним напрямом лікування є застосування противірусних препаратів прямої дії – інгібіторів вірусної протеази і полімерази. З початком застосування цих препаратів у 2011 р. ВГС вважають виліковним захворюванням, адже в понад 95 % пацієнтів вдається досягти повної елімінації вірусу з організму. Раніше терапія рибавірином й інтерферонами давала можливість досягти вилікування лише в 50 % хворих. Лікування ХВГС регламентоване Наказом МОЗ Україні № 51 від 15.01.2021 "Стандарти медичної допомоги "Вірусний гепатит С у дорослих" та "Вірусний гепатит С. Клінічна настанова, заснована на доказах". В основу документа покладено рекомендації EASL. Сучасне противірусне лікування можна проводити за пангенотиповими схемами – софосбувір/велпатасвір або глекапревір/пібрентасвір; тривалість курсу у пацієнтів без цирозу становить 8–12 тиж.

## ПРОФІЛАКТИКА

Специфічної профілактики (вакцинації) ВГС натепер не існує. Хворим на ХВГС рекомендують вакцинацію проти ВГА і ВГВ для запобігання тяжкому перебігу цих захворювань у разі інфікування.

Неспецифічна профілактика складається із дотримання гігієнічних заходів (індивідуальні зубні щітки, приладдя для гоління тощо). Потрібно відмовитися від внутрішньовенного введення наркотичних речовин. Якщо це неможливо, слід виключити багаторазове чи спільне використання шприців, ватних тампонів та ін. Оскільки ризик передачі HCV статевим шляхом дуже низький, нема потреби користуватися презервативами тим, хто впродовж тривалого часу має одного партнера. В іншому разі треба обов'язково користуватися презервативами. Особи, інфіковані HCV, повинні відмовитися від донорства (крові, органів, тканин і сперми).

У разі поранення медичного персоналу порожнистими голками під час проведення маніпуляцій особі з явним ВГС необхідно максимально випустити кров шляхом натискання на ділянку поранення й обробити її 70 % розчином етилового спирту. Такі працівники повинні проводити біохімічні дослідження крові і крові на наявність антитіл до HCV протягом щонайменше 6–12 міс. після інциденту. Офіційних рекомендацій щодо призначення їм превентивного лікування не існує. При помилковому переливанні інфікованої крові та її препаратів також не показане превентивне лікування.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- ВГС – антропонозне захворювання, що у більшості випадків має первинно-хронічний перебіг і тяжкі наслідки.
- Збудником захворювання є вірус, що містить РНК, має 11 відомих на сьогодні генотипів і близько 100 субтипів.
- Найбільшу небезпеку в поширенні ВГС становить внутрішньовенне введення наркотичних речовин.
- Основними наслідками захворювання є розвиток хронічного гепатиту, цирозу печінки і ГЦК.
- Особливостями ХВГС є латентний або малосимптомний перебіг захворювання протягом багатьох років ("ласкавий убивця").
- Перебіг захворювання може супроводжуватися великою кількістю позапечінкових проявів (30–75 % хворих), які в деяких випадках домінують над ураженням печінки, маскують клінічну картину й ускладнюють проведення специфічної терапії.
- Основним методом діагностики ХВГС є виявлення РНК вірусу в крові.
- Стандартом противірусної терапії є застосування препаратів прямої противірусної дії.
- Специфічної профілактики (вакцинації) ВГС натепер не існує.
- Хворим на ХВГС рекомендують вакцинацію проти ВГА і ВГВ для запобігання тяжкому перебігу цих захворювань у разі інфікування.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення ВГС.
2. Назвіть основні властивості HCV.
3. Укажіть сучасні дані про поширеність вірусу в світі й Україні.
4. Хто є джерелом інфекції при ВГС?
5. Які генотипи вірусу реєструють в Україні?

6. Які наслідки ВГС є найнебезпечнішими?
7. Перерахуйте провідні позапечінкові симптоми захворювання.
8. Укажіть особливості перебігу ХВГС.
9. Назвіть основні методи підтвердження діагнозу.
10. Які противірусні препарати застосовують для лікування ХВГС?
11. Назвіть методи профілактики захворювання.
12. Вакцинація проти яких ВГ показана хворим на ХВГС?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудником ВГС є:**

A. Гепаднавірус
B. Арбовірус
C. Флавівірус
D. Ентеровірус
E. Респіраторно-синцитіальний вірус

**2. Який механізм передачі збудника?**

A. Аліментарний
B. Аерозольний
C. Парентеральний
D. Трансмісивний
E. Фекально-оральний

**3. Джерелом інфекції слугують:**

A. Гризуни
B. Макаки
C. Людина і тварини
D. Людина
E. Птахи

**4. Найнебезпечнішим шляхом передачі вірусу є:**

A. Внутрішньовенне введення наркотичних речовин
B. Вертикальний шлях передачі
C. Стоматологічні маніпуляції
D. Контакт із тваринами
E. Водний шлях передачі

**5. Які генотипи вірусу найчастіше виявляють в Україні?**

A. 1 і 4
B. 1 і 3
C. 5 і 6
D. 4 і 6
E. 1 і 6

**6. До особливостей перебігу ХВГС належить:**

A. Жовтяниця
B. Безсимптомний перебіг
C. Ураження ЦНС
D. Розвиток ГНН
E. Розвиток поліневриту

**7. Який основний метод підтвердження діагнозу ХВГС?**

A. Загальний аналіз крові
B. Визначення РНК вірусу
C. Біохімічний аналіз крові
D. Серологічні реакції
E. Вірусологічний метод

**8. До основних методів лікування ХВГС належить:**

A. Патогенетичне лікування
B. Симптоматичне лікування
C. Противірусна терапія
D. Застосування вакцин
E. Дезінтоксикаційна терапія

**9. Основними препаратами для етіотропного лікування ХВГС є інгібітори:**

A. Холінестерази
B. Протеази і полімерази
C. Протеолізу
D. Фузії
E. Зворотної транскриптази

**10. З метою профілактики захворювання:**

A. Проводять вакцинацію
B. Застосовують анатоксин
C. Застосовують імуноглобулін
D. Уводять антитоксичну сироватку
E. Рекомендують неспецифічні методи профілактики

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – C; **2** – C; **3** – D; **4** – A; **5** – B; **6** – B; **7** – B; **8** – C; **9** – B; **10** – E.

# Вірусний гепатит D

ВГD (син.: дельта-гепатит, ВГВ із дельта-агентом) – вірусний гепатит із гемоконтактним механізмом передачі збудника, спричинюваний дефектним вірусом, реплікація якого можлива лише за наявності в організмі поверхневого антигену HBV – HBsAg. У цілому характеризується тяжчими перебігом і наслідками, ніж ВГВ.

## ЕТІОЛОГІЯ

Особливості HDV пов'язані з тим, що в його геномі відсутні ділянки, які кодують білки оболонки вірусу. На початку вивчення вірусу саме цей факт спону-

кав дослідників віднести його до віроїдів. Але, на відміну від останніх, у нього окрім нуклеїнової кислоти є власний антиген. Тому за сучасною класифікацією вірусів HDV не належить до жодної родини, його вважають єдиним представником нового роду Deltavirus. Це найменший з усіх вірусів людини. Він складається з нуклеокапсиду, що має дельта-антиген (HDAg) та одноланцюгову РНК негативної полярності. Зовнішня оболонка представлена HBsAg. Існує два різновиди HDAg: з молекулярною масою 24 кДа (HDAg-S) і 27 кДа (HDAg-L) із вираженими відмінностями у життєдіяльності вірусу. Вважають, що форма HDAg-S посилює реплікацію його РНК, а форма HDAg-L бере участь у збиранні вірусних часточок і зменшує швидкість реплікації РНК. Однією із найважливіших властивостей HDV є його здатність пригнічувати реплікацію HBV.

Натепер відомо принаймні три генотипи і декілька субтипів вірусу. Генотип I поширений переважно в Європі, Росії, Північній Америці, Південно-Тихоокеанському регіоні й на Близькому Сході. Генотип II реєструється на о. Тайвань і Японських островах. Генотип III поширений у Південній Америці й Центральній Африці. Усі генотипи HDV належать до одного серотипу.

HDV стійкий у навколишньому середовищі, на нього не діють кислоти та УФО. Вірус можна інактивувати протеазами і лугами. Багаторазове заморожування й відтаювання не впливають на його активність.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основним джерелом інфекції є особи із ХВГВ, інфіковані HDV. Механізм передачі інфекції — гемоконтактний, основний шлях передачі — парентеральний, переважно через кров. Ризик зараження особливо високий у постійних реципієнтів донорської крові та її препаратів (хворі на гемофілію), в осіб, які часто хворіють й отримують парентеральне лікування, споживачів ін'єкційних наркотиків та ін. Можлива трансплацентарна передача збудника, особливо у HBe-позитивних матерів, інфікованих HDV. Перинатальний шлях передачі трапляється нечасто, але коінфекція HBV і HDV у новонароджених може розвиватися. Іноді реєструють статевий шлях інфікування. Поширеність ВГД в дітей у слаборозвинених країнах, ендемічних щодо цього захворювання, за відсутності парентеральних втручань, не виключає передачу інфекції через ушкоджену шкіру (інокуляційний шлях).

До ВГД сприйнятливі хворі на гострий і ХВГВ, особливо носії HBsAg. У світі близько 5 % носіїв HBsAg (18 млн осіб) інфіковані HDV. У перехворілих формується стійкий імунітет.

## ПАТОГЕНЕЗ

Після потрапляння в організм людини HDV одразу оточує себе HBsAg, далі проникає в гепатоцити, оскільки вони мають на поверхні полімеризований альбумін, спорідненний із HBsAg. На відміну від HBV і HCV позапечінкова реплікація збудника ВГД не виявлена.

У механізмі розвитку ураження печінки провідну роль відіграє пряма цитопатогенна дія HDV на паренхіму, про що свідчить значне переважання некротичних змін над запальними. Проте у деяких хворих із вираженими порушеннями імунітету за відсутності цитопатогенної дії також виявлено ураження гепатоцитів, що не виключає ролі імунного механізму ушкодження печінки.

Можливі два варіанти зараження: коінфекція (у разі одночасного потрапляння HBV і HDV в організм людини) і суперінфекція (у разі зараження HDV осіб, раніше інфікованих HBV).

*Коінфекцію* прийнято називати гострим гепатитом змішаної етіології (HBV/HDV), або ВГВ з дельта-агентом. У цьому випадку активна реплікація HDV відбувається лише після утворення достатньої кількості структурних компонентів HBV, насамперед HBsAg, без якого він не може реплікуватися. При цьому тривалість реплікації HDV лімітується тривалістю HBs-антигенемії та завершується в разі елімінації HBsAg. Таким чином, коінфекція зазвичай має самолімітивний характер.

*Суперінфекція* супроводжується розвитком гострого ВГД. У цьому випадку участь HBV у патогенезі захворювання мінімальна, а всі патологічні зміни в печінці зумовлені саме HDV. Суперінфекція супроводжується тяжким перебігом аж до розвитку фульмінантної форми з вираженим гепатонекрозом або швидко прогресуючого цирозу печінки. Це пов'язано з тим, що у хворих на ХВГВ або носіїв HBsAg постійно відбувається відновлення останнього, тому HDV знаходить дуже сприятливі умови для швидкої реплікації.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у розділі I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Вірусний гепатит" виділяють:

- B16.0 Гострий ВГВ з дельта-агентом (коінфекція) і печінковою комою
- B16.1 Гострий ВГВ з дельта-агентом (коінфекція) без печінкової коми
- B17.0 Гостра дельта-суперінфекція у вірусоносія ВГВ
- B18.0 ХВГВ з дельта-агентом

Клінічні прояви коінфекції дуже схожі з ВГВ, мають таку само циклічність, ускладнення і наслідки. Інкубаційний період триває 6—10 тиж.

При ***гострому ВГВ з дельта-агентом (коінфекція) без печінкової коми*** *дожовтяничний період* починається з розвитку астенічних і диспепсичних проявів: слабість, підвищена втомлюваність, зниження апетиту аж до анорексії. Частіше, ніж при ВГВ, виникає біль у суглобах, особливо великих, а також у правому підребер'ї. Друга відмінність від "чистого" ВГВ — підвищення температури тіла до 38 °С і вище у дожовтяничний період, а також тривалість гарячки — до 5 днів. *Жовтяничний період* характеризується наростанням клінічної симптоматики, збереженням болю в суглобах; можливі субфебрилітет, уртикарний висип на шкірі. Останні два симптоми прогностично несприятливі, свідчать про подальший тяжкий перебіг гепатиту. Збільшуються печінка і селе-

зінка. Активність амінотрансфераз зазвичай вища, ніж при моноінфекції ВГВ; також значно підвищуються показники тимолової проби, що не є характерним для гострого ВГВ. Гіпербілірубінемія триває до 1,5 місяця, гіперферментемія — до 2—3 міс. Захворювання частіше має хвилеподібний перебіг із періодами клінічного або клінічно-лабораторного загострення.

При *гострому ВГВ з дельта-агентом (коінфекція) і печінковою комою* розвиваються симптоми, властиві фульмінатному перебігу ВГВ.

***Гостра дельта-суперінфекція вірусоносія ВГВ*** може перебігати як у маніфестній, так і в стертій формі, але більше ніж у половині випадків усе-таки реєструється епізод жовтяниці.

При ***ХВГВ з дельта-агентом*** одужання настає дуже рідко, наслідки майже завжди несприятливі: летальні випадки (при фульмінантному перебігу); майже у 80 % хворих розвивається хронічний гепатит із високою активністю і швидким виникненням цирозу.

## УСКЛАДНЕННЯ

У разі фульмінатного перебігу виникає ГПЕ, при цирозі печінки можуть бути кровотечі. Можливі ГЦК, автоімунні прояви. Летальність висока.

## ДІАГНОСТИКА

При неускладненому перебігу в загальному аналізі крові спостерігається лейкопенія з лімфомоноцитозом, при виникненні ГПЕ можливий розвиток помірного лейкоцитозу з нейтрофільозом. Зміни у біохімічних аналізах крові аналогічні таким при інших ВГ.

*Специфічна діагностика* ґрунтується на виявленні маркерів активної реплікації вірусів у ПЛР: РНК HDV та ДНК HBV. З перших днів жовтяниці у сироватці крові виявляють HBsAg, анти-HBc IgM, HBeAg, HDVAg та анти-дельта IgM (основний маркер). Слід пам'ятати, що приблизно у 20 % хворих не вдається виявити анти-дельта IgM, а IgG можуть з'являтися лише на 30—60-у добу захворювання. Тому без повторного визначення анти-дельта IgG захворювання діагностувати дуже складно.

## ЛІКУВАННЯ

Проводять так само, як при ВГВ. Усі хворі на гострий ВГD мають бути госпіталізовані. Специфічну терапію не розроблено. При хронічній HDV-інфекції пегільований інтерферон — єдиний доступний препарат, який станом на сьогодні має певну противірусну активність.

## ПРОФІЛАКТИКА

Вакцини проти HDV не існує, але щеплення проти HBV забезпечує захист і від дельта-інфекції. Неспецифічна профілактика така само, як і при ВГВ.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- ВГD (дельта-гепатит, ВГВ з дельта-агентом) — вірусний гепатит із гемоконтактним механізмом передачі збудника, спричинюваний дефектним вірусом, реплікація якого можлива лише за наявності в організмі поверхневого антигену HBV — HBsAg. У цілому характеризується тяжчими перебігом і наслідками, ніж ВГВ.
- За сучасною класифікацією вірусів HDV не належить до жодної родини, його вважають єдиним представником нового роду Deltavirus. Це найменший з усіх вірусів людини. Він складається з нуклеокапсиду, що має дельта-антиген (HDAg) та одноланцюгову РНК негативної полярності. Зовнішня оболонка представлена HBsAg.
- Натепер відомо три генотипи і кілька субтипів HDV. Генотип I поширений переважно в Європі, Росії, Північній Америці, Південно-Тихоокеанському регіоні й на Близькому Сході, генотип II виявляють на о. Тайвань і Японських островах, генотип III — у Південній Америці й Центральній Африці. Усі генотипи HDV належать до одного серотипу. Вірус стійкий у навколишньому середовищі, на нього не діють кислоти та УФО. Багаторазове заморожування й відтаювання не впливають на його активність.
- Основним джерелом інфекції слугують особи із ХВГВ, інфіковані HDV. Механізм передачі інфекції — гемоконтактний, основний шлях передачі — парентеральний, переважно через кров. Іноді реалізується трансплацентарний механізм, перинатальний шлях трапляється нечасто. Можливий статевий шлях інфікування, не виключається передача інфекції інокуляційно. До ВГD сприйнятливі хворі на гострий і хронічний ВГВ. У перехворілих формується стійкий імунітет.
- Після потрапляння в організм людини HDV одразу оточує себе HBsAg, далі проникає в гепатоцити. На відміну від HBV і HCV позапечінкова реплікація збудника ВГD не виявлена. У механізмі ураження печінки провідну роль відіграє пряма цитопатогенна дія HDV на паренхіму, про що свідчить значне переважання некротичних змін над запальними. Проте можливий також імунний цитоліз.
- Можливі два варіанти зараження: *коінфекція* (у разі одночасного потрапляння HBV та HDV в організм людини) і *суперінфекція* (у разі зараження HDV осіб, раніше інфікованих HBV).
- Виділяють гострий ВГВ з дельта-агентом (коінфекція) і печінковою комою, гострий ВГВ з дельта-агентом (коінфекція) без печінкової коми, гостру дельта-суперінфекцію у носія вірусу гепатиту В, ХВГВ з дельта-агентом.

- Клінічні прояви коінфекції дуже схожі з ВГВ, мають таку ж циклічність, ускладнення і наслідки. Частіше, ніж при ВГВ, виникає біль у суглобах, особливо великих, а також у правому підребер'ї. Друга відмінність від ВГВ — підвищення температури тіла до 38 °С і вище у дожовтяничний період, а також тривалість гарячки до 5 днів. Жовтяничний період характеризується наростанням клінічної симптоматики, збереженням болю в суглобах; можливі субфебрилітет, уртикарний висип на шкірі. Активність амінотрансфераз зазвичай вища, ніж при моноінфекції HBV; також значно підвищуються показники тимолової проби, що не є характерним для гострого ВГВ. Захворювання частіше має хвилеподібний перебіг із періодами клінічного або клінічно-лабораторного загострення.
- При ХВГВ з дельта-агентом одужання настає дуже рідко, наслідки майже завжди несприятливі: летальні випадки (при фульмінантному перебігу); майже у 80 % хворих розвивається хронічний гепатит із високою активністю і швидким виникненням цирозу, ГЦК.
- Специфічна діагностика ґрунтується на виявленні маркерів активної реплікації вірусів у ПЛР: РНК HDV і ДНК HBV. Із перших днів жовтяниці у сироватці крові виявляють HBsAg, анти-HBc IgM, HBeAg, HDVAg та анти-дельта IgM (основний маркер).

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення ВГD.
2. Опишіть етіологію захворювання.
3. Які особливості епідеміології ВГD?
4. Опишіть патогенез ВГD.
5. Дайте визначення понять "коінфекція" і "суперінфекція" при ВГD.
6. Наведіть клінічну класифікацію захворювання.
7. Перерахуйте особливості клінічного перебігу ВГD.
8. Які ускладнення виникають при ВГD?
9. Назвіть особливості специфічної діагностики ВГD.
10. Укажіть методи лікування і профілактики ВГD.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудник дельта-гепатиту належить до:**

A. Бактерій
B. Найпростіших
C. Вірусів
D. Грибків
E. Пріонів

**2. Яке твердження характеризує HDV?**

A. Це ДНК-вмісний вірус
B. Власна зовнішня оболонка відсутня
C. Нестійкий до кислот
D. Не має генотипів
E. Нестійкий до низьких температур

**3. Який механізм передачі інфекції властивий для HDV?**

A. Трансмісивний
B. Фекально-оральний
C. Повітряно-краплинний
D. Гемоконтактний
E. Усі відповіді правильні

**4. До шляхів передачі HDV не належить:**

A. Статевий
B. Інокуляційний
C. Парентеральний
D. Трансплацентарний
E. Харчовий

**5. Яка ланка патогенезу не характерна для ВГD?**

A. Суперінфекція
B. Позапечінкове поширення вірусу
C. Коінфекція
D. Цитопатичний ефект
E. Обгортання вірусу HBsAg

**6. Для поєднання HBV і HDV, на відміну від моноінфекції HBV, характерно:**

A. Підвищення активності АлАТ
B. Астенічні прояви
C. Гарячка у дожовтяничний період
D. Гіпербілірубінемія
E. Диспепсичні розлади

**7. При поєднанні HBV і HDV, на відміну від моноінфекції HBV, можуть виникати:**

A. Артралгії з ураженням великих суглобів
B. Артралгії з ураженням дрібних суглобів
C. Диспепсичні розлади
D. Жовтяниця
E. Підвищення тимолової проби

**8. Для діагностики тяжкості ВГD основним маркером є:**

A. HDAg
B. Анти-HBc IgM
C. Анти-HDAg IgG
D. Анти-HDAg IgM
E. HBsAg

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** — C; **2** — B; **3** — D; **4** — E; **5** — B; **6** — C; **7** — A; **8** — D.

## Захворювання, спричинювані іншими вірусами з можливою гепатотропною дією

Розроблення нових методів тестування вірусних нуклеїнових кислот за останні десятиліття сприяло відкриттю нових можливих гепатотропних агентів (GB-вірус C, TTV, SEN-вірус). Слід зазначити, що їхню роль у патології печінки ще не до кінця вивчено, у деяких випадках її навіть заперечують. Виявлення геному цих вірусів у крові пацієнтів ще не є приводом для встановлення відповідного діагнозу. Для доведення їх етіологічної ролі у виникненні гепатиту Д. Фредрікс і Д. Рілман у 1996 р. розробили такі критерії:

- геномні послідовності передбачуваного патогену мають виявлятися у більшості випадків захворювання;
- геномні послідовності мають локалізуватися переважно в органі-мішені, тобто в печінці;
- передбачуваний патоген має виявлятися в організмі або тканинах пацієнта без захворювання з меншою частотою або не виявлятися зовсім;
- геномні послідовності передбачуваного патогену мають визначатися в уражених ділянках методом гібридизації in situ й/або спостерігатися візуально в цих тканинах за допомогою електронної мікроскопії;
- результати перших досліджень мають бути відтворені в незалежних лабораторіях;
- при зникненні симптомів захворювання кількість копій має зменшуватися до невизначеного рівня;
- моніторинг має встановити, що позитивний результат тестування РНК або ДНК передбачуваного патогену реєструється перед розвитком захворювання й/або кількість копій має корелювати з тяжкістю захворювання.

Загалом слід зазначити, що всі ці віруси потребують накопичування й аналізу патогенетичних, клінічних та епідеміологічних аспектів їх існування, а тактика лікування хворих на ХВГВ і ХВГС за наявності в сироватці крові перерахованих вище збудників не змінюється і має відповідати тактиці лікування основного ВГ. Через те що ці інфекційні агенти виявлено нещодавно, вони не мають класифікаційних кодів у МКХ-10.

***GB-вірус C*** (раніше — вірус гепатиту G (HGV)) представлений одноланцюговою РНК і належить до флавівірусів, як і HCV. Натепер невідомі патологічні стани, які він може спричиняти у людини. Геном збудника, як і в HCV, складається із структурних (E1, E2) і неструктурних (NS2, NS3, NS4, NS5) ділянок, що кодують відповідні протеїни, функції яких аналогічні. Основна відмінність від HCV — відсутність core-ділянок у структурі вірусу.

Реплікація переважно відбувається у лімфоцитах і дуже рідко (якщо взагалі відбувається) — у гепатоцитах. Приблизно 2 % донорів у США мають віремію GBV-C і до 13 % донорів — антитіла до протеїну E2. Зареєстровано гемоконтактний, статевий та вертикальний шляхи передачі інфекції. Поширеність віремії у хворих на ВІЛ-інфекцію за різними даними варіює від 14 до 43 %; є припущення, що така коінфекція трохи сповільнює прогресування ВІЛ. Таким чином, проблема нозологічної самостійності цього гепатиту потребує подальшого вивчення.

***Вірус TT*** (TTV — transfusion-transmitted virus or Torque teno virus), геном якого представлений одноланцюговою ДНК, що має кільцеву структуру і близько 3800 нуклеотидів. TTV можна назвати першим членом нової родини, яку визначають як Circinoviridae ("що описує коло"). Секвенування геному виявило його спорідненість із парвовірусами. Він має близько 20 генотипів, його ДНК також ідентифіковано у корів, свиней, собак тощо. Виявлені ізоляти вірусу YONBAN і SANBAN, які за послідовністю ДНК відрізняються від прототипних штамів більше ніж на 50 %. Епідеміологічні дослідження показали значну (до 90 %) поширеність цього ВГ в групах населення, які мають високий ризик парентерального зараження (пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, хворі на гемофілію, споживачі ін'єкційних наркотичних речовин тощо), не виключають статевий шлях передачі. Також цей вірус був виділений із випорожнень хворих із гастроентеритом. Високе вірусне навантаження було пов'язане із високим ступенем міопії, раком, червоним системним вовчаком, ураженням легень.

Молекулярно-генетичні дослідження ***SEN-вірусу*** встановили, що це невеликий вірус, без оболонки, який містить одноланцюгову кільцеву ДНК (приблизно 3800 нуклеотидів). За фізико-хімічними і структурними характеристиками він близький до TTV і також може бути класифікований як член родини Circoviridae. Дослідження ізолятів SEN-вірусу продемонстрували існування як мінімум 8 генотипів: A, B, C, D, E, F, G і H. ДНК різних генотипів SEN-вірусу відрізняється одна від одної на 40 % і 60 % від подібних до них TTV. Нині основна увага приділяється двом генотипам SEN-вірусу — D і H, тому що вважається, що саме ці варіанти вірусу найчастіше вдається виявити у пацієнтів із посттрансфузійним гепатитом.

Визначення ДНК цього вірусу в різних країнах світу продемонструвало високий рівень його поширеності серед різних верств населення. Так, у США частота виявлення ДНК SEN-вірусу (генотипів D і H) серед первинних донорів крові становить 1,8 %. Серед "здорових" жителів Японії вірус вдається тестувати в 10 % населення, а на о. Тайвань цей показник сягає 15 %. Серед осіб, які входять до групи підвищеного ризику інфікування вірусами з парентеральним шляхом передачі, частота виявлення ДНК SEN-вірусу в 2—3 рази перевищує показники поширеності серед донорів. На підставі цих даних і результатів динамічного спостерігання за реципієнтами, яким переливали кров з наявністю ДНК SEN-вірусу, було зроблено висновок про парентеральний шлях його передачі. Також не виключається можливість вертикальної передачі вірусу від інфікованої матері до новонародженого.

Незважаючи на накопичення інформації про SEN-вірус і значне його поширення, основне питання щодо його етіологічної ролі у виникненні гепатиту залишається відкритим. Підвищена частота вияв-

лення ДНК цього вірусу серед хворих на гострий гепатит "ні А, ні G" може бути лише побічним свідченням. Однак більшість дослідників вважає, що наявних даних недостатньо для такого висновку. Крім того, відсутні відомості про те, що SEN-вірус є причиною фульмінантного гепатиту "ні А, ні G", кріптогенного хронічного гепатиту.

Визначення ДНК SEN-вірусу серед хворих на ХВГС продемонструвало високу частоту позитивних результатів (56–61 %), що значно перевищувало результати тестування цього маркера серед "здорового" населення. Порівняння показників, що характеризують перебіг і ступінь активності хронічного гепатиту, засвідчило відсутність відмінностей залежно від виявлення його ДНК. Також не помічено відмінностей в ефективності інтерферонотерапії ХВГС за наявності або відсутності ДНК цього вірусу. Динамічне спостерігання за хворими на ХВГС, коінфікованими SEN-вірусом, виявило можливість елімінації його ДНК у процесі монотерапії α-інтерфероном і комбінованої терапії з рибавірином. Таким чином, за наявності цього вірусу в сироватці крові тактика лікування не змінюється і має відповідати тактиці лікування основного ВГ (В, С). Загалом ситуація з вивченням SEN-вірусу багато в чому нагадує таку щодо TTV унаслідок наявності суперечливих даних про патогенетичну роль у виникненні гепатиту.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Розроблення нових методів ампліфікації вірусних нуклеїнових кислот за останні десятиліття дало змогу відкрити інші можливі гепатотропні агенти (GB-вірус С, вірус TT, SEN-вірус).
- ***GB-вірус С*** (раніше – вірус гепатиту G, HGV) представлений одноланцюговою РНК і належить до флавівірусів; реплікація переважно відбувається в лімфоцитах. Є припущення, що коінфекція з ВІЛ трохи сповільнює прогресування ВІЛ-інфекції.
- ***Вірус TT*** має спорідненість із парвовірусами. Епідеміологічні дослідження показали значну (до 90 %) поширеність цього вірусу в групах населення, які мають високий ризик парентерального зараження (пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, хворі на гемофілію, споживачі ін'єкційних наркотиків тощо).
- ***SEN-вірус*** містить одноланцюгову кільцеву ДНК, механізм передачі збудника – парентеральний. Дослідження ізолятів вірусу підтвердили існування як мінімум 8 генотипів. Нині основну увагу приділяють двом генотипам – D і H, оскільки є дані, що саме ці варіанти вірусу найчастіше вдається виявити в пацієнтів із посттрансфузійним гепатитом "ні А, ні G".

# ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ. ВІЛ-АСОЦІЙОВАНІ ІНФЕКЦІЇ ТА ІНВАЗІЇ

ВІЛ-інфекція (інфекція, спричинювана вірусом імунодефіциту людини, HIV-infection) — повільно прогресуюче антропонозне інфекційне захворювання з гемоконтактним і вертикальним механізмами передачі, що характеризується специфічним ураженням імунної системи з розвитком імунодефіциту, унаслідок чого організм людини стає високосприйнятливим до опортуністичних інфекцій і пухлин, які зрештою призводять до смерті хворого.

Упродовж 1980-х років ВІЛ-інфекція поширилася на всі континенти, від початку пандемії й дотепер забравши життя понад 35 млн людей, а нині в світі більше ніж 38 млн осіб живуть із ВІЛ. У 2020 р. зареєстровано 1,5 млн нових випадків ВІЛ-інфекції і 680 тис. випадків смерті від неї. Поширеність ВІЛ-інфекції у деяких країнах знизилася, проте є країни, де кількість нових випадків зараження ВІЛ зростає. Розширення доступу до лікування за останні 10 років сприяло зменшенню щорічної кількості смертей, однак ВІЛ-інфекція продовжує бути однією з актуальних проблем охорони здоров'я в міжнародних масштабах через високий рівень поширеності, економічного занепаду, який вона спричинює, летальності, інвалідізації тощо. Унаслідок розвитку при ВІЛ-інфекції численних уражень, що поодинці є прерогативою лікарів різних спеціальностей, проблема діагностики і лікування цієї інфекційної хвороби є комплексною.

Згідно з офіційними даними, в Україні продовжує збільшуватися кількість ВІЛ-позитивних осіб і хворих.

## ЕТІОЛОГІЯ

Розрізняють два види вірусу — ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Це близькі види, які належать до групи лентивірусів приматів роду Lentiviridae, підродини Orthoretrovirinae, родини Retroviridae. Синтез ДНК за кодом дволанцюгової РНК, тобто зворотна передача генетичної інформації, є властивістю всіх представників цієї родини. Обидва види ВІЛ мають вигляд сфери, вкриті двошаровою ліпідною оболонкою, на поверхні якої містяться молекули білків gp (глікопротеїни — glycoprotein). Найбільше значення мають поверхневий gp120 (забезпечує прикріплення до клітин-мішеней) і трансмембранний gp41 (сприяє проникненню генетичної інформації вірусу всередину клітини за допомогою ендоцитозу).

Геном ВІЛ містить три основних структурних гени, які кодують синтез внутрішніх білків (gag-p 17/18, 24/26, 55/56), глікопротеїнів оболонки (env-gp 41/36, 120/105 160/140) і ферментативної системи зворотної транскриптази (або полімерази; pol-p 31, 51, 66/68). Оболонка складається із фосфо- і глікопротеїдів та визначає тропність вірусу до клітин-мішеней, які мають на своїй поверхні рецептор CD4.

ВІЛ-1 поширений у всьому світі й, імовірно, походить від вірусу, що уражує шимпанзе в Центральній Африці. ВІЛ-2 циркулює переважно в Західній Африці і тісно пов'язаний із вірусами, які інфікують мавп мангобеїв у цьому регіоні. Крім того, ВІЛ-2 за структурою геному дещо подібний до вірусу імунодефіциту мавп (SIV — simium immunodeficiency virus), що виявлений у мавпячих рештках 30-тисячної давнини, інфікує 33 види мавп Африки і належить до групи лентивірусів приматів разом з обома видами ВІЛ.

Генетично ВІЛ-1 і ВІЛ-2 зовні подібні, але кожен із них містить унікальні гени і має свої особливості процесу реплікації. Розрізняють групи ВІЛ, типи і субтипи. Ця класифікація має значення для епідеміології ВІЛ-інфекції та вивчення резистентності вірусу до антиретровірусних препаратів. ВІЛ-1 підрозділяють на три групи:

- M (*major*) — більшість циркулюючих штамів (також виділяють множинні субтипи групи M);
- N (новий, або *non-m non-o*) — дуже обмежена кількість у Камеруні;
- O (*outlier* — видалений) — виявлений у Західній Африці й Камеруні.

Для ВІЛ-2 також характерні різні субтипи. Субтип A — найчастіший варіант, що циркулює в Західній Африці. ВІЛ-2 менш вірулентний порівняно з ВІЛ-1. Трансмісія ВІЛ-2 від матері до дитини відбувається менше ніж в 1 % випадків. Виявлена різна чутливість цих видів до певних антиретровірусних препаратів. Більшість сучасних тестів ІФА визначають антитіла до ВІЛ-1 і ВІЛ-2.

ВІЛ нестійкий у навколишньому середовищі, швидко інактивується дезінфекційними розчинами; за температури 56 °С гине за 30 хв, при кип'ятінні — через 1 хв. Вірус відносно стійкий до йонізувального випромінювання, УФО і витримує заморожування до −70 °С.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

ВІЛ-інфекція — антропоноз. Джерелом інфекції є людина в будь-якій стадії інфекційного процесу. У великій кількості вірус виявляють у крові, спермі, вагінальному секреті й грудному молоці, у незначній — у слині, сечі, сльозовій і спинномозковій рідині, біоптатах різних тканин, поту, секреті бронхів, випорожненнях та ін.

Природним шляхом передачі ВІЛ-інфекції є статевий. Особливо інтенсивна передача ВІЛ спостерігається при анальних статевих зносинах (як у гомосексуальних чоловічих парах, так і у гетеросексуальних), при цьому ризик зараження приймаючого партнера у 5—7 разів вищий, ніж у активного. Це пов'язано із травматичністю таких контактів і наявністю в епітеліальних клітинах прямої кишки рецепторів CD4. Велика ймовірність зараження статевим шляхом і при звичайних гетеросексуальних контактах із хворими (носіями), причому інфікування жінок від чоловіків відбувається вдвічі частіше, ніж чоловіків від жінок, через наявність у шийці матки клітин, що містять CD4. Цьому сприяють ерозивні й виразкові ураження жіночої статевої сфери.

Гемоконтактний механізм є штучним і реалізується в разі переливання інфікованої крові та її компонентів, під час ін'єкцій і маніпуляцій із використанням нестерильних шприців й інструментів, трансплантації органів, штучного запліднення, але найчастіше зараження ВІЛ відбувається у наркозалежних під час внутрішньовенного введення наркотичних препаратів унаслідок контамінації наркотику і/або шприців. Існує загроза передачі ВІЛ-інфекції при проведенні татуажу, косметичних процедур, манікюру та інших маніпуляцій з ушкодженням шкіри або слизових оболонок. Гемоконтактна передача є найбільш епідеміологічно небезпечною.

Вертикальний механізм передачі поступається за значущістю гемоконтактному; він реалізується від матері до дитини (під час вагітності, пологів і при грудному вигодовуванні). Ризик передачі ВІЛ дітям від серопозитивних матерів становить 15—30 %, а за деякими даними — до 50 %, що залежить від стадії захворювання і підвищується при грудному вигодовуванні і під час пологів. Зареєстровані випадки зараження матерів від інфікованих немовлят при грудному вигодовуванні.

Трансмісивна передача ВІЛ неможлива, тому що збудник в організмі кровосисних комах не розмножується. Побутова передача вірусу при звичайному спілкуванні людей не встановлена. ВІЛ не передається через повітря, питну воду і продукти харчування. Шлунковий сік ефективно знешкоджує вірус, однак унаслідок його відсутності у немовлят може відбуватися зараження при грудному вигодовуванні.

Імунітет не розвивається. За відсутності лікування процес завжди закінчується смертю, але тривалість хвороби різна.

## ПАТОГЕНЕЗ

В основі патогенезу ВІЛ-інфекції лежить розвиток вторинного імунодефіциту, індукованого специфічною дією вірусу на імунну систему людини. Зараження відбувається при тісному контакті з кров'ю та іншими біологічними рідинами, що містять вірус, і потраплянні вірусовмісного матеріалу безпосередньо у кров або на слизові оболонки. Потрапивши в організм людини, збудник здатний інфікувати багато різних типів диференційованих клітин, насамперед CD4-лімфоцити (Т-хелпери), моноцити/макрофаги, альвеольні макрофаги легень, клітини Лангерганса, фолікулярні дендритні клітини лімфатичних вузлів, клітини олігодендроглії та астроцити мозку, епітеліальні клітини прямої кишки, клітини шийки матки.

Вірус уражує активовані CD4-лімфоцити поблизу вхідних воріт інфекції і проникає з ними в регіонарні лімфатичні вузли, потім поширюється по організму із течією крові й лімфи. У латентній формі він міститься в лімфоцитах, які довго живуть, що робить його повне знищення неможливим. Стійке ураження лімфатичної системи відбувається протягом 48—72 год. Під дією реплікації вірусу руйнуються CD4-лімфоцити, унаслідок чого розвивається дискоординація клітинної і гуморальної ланок імунітету, що, у свою чергу, є причиною активації опортуністичних інфекцій у пізній стадії хвороби.

Щодня в результаті реплікації вивільняється 10 млрд нових вірусних часточок, що означає 10 млн мутацій. Водночас щодня руйнуються 200 млн CD4-лімфоцитів, що в 2 рази більше, ніж їх продукує система гемопоезу хворого. Зворотна транскриптаза ВІЛ — дуже нестабільний фермент, і тому часто виникають помилки при збиранні ДНК. Частота помилок становить 1 на 1000 реплікацій.

Усі ці процеси зумовлюють швидку реплікацію ВІЛ і розвиток імунодефіциту. Високий рівень мутацій призводить до виникнення мільйонів варіантів генетичних кодів ВІЛ, генетично споріднених, але різних клонів вірусів у однієї людини. Вірус отримує можливість виживати, уникаючи дії захисних механізмів організму, або протидіяти лікуванню. Ці мутації стають причиною неефективності АРТ і впливають на вірулентність вірусу, посилюючи його руйнівну дію на CD4-лімфоцити.

Інфікована клітина, в якій відбувся цикл активної реплікації вірусу, зазнає прямого цитолізу. ВІЛ справляє пряму цитопатогенну дію, але процеси цитолізу можуть зумовлюватися реакцією імунної системи хворого. Це спостерігається в період гострої ретровірусної інфекції.

Після проникнення геному вірусу інфекційний процес може розвиватися за двома сценаріями — у вигляді латентної тривалої інфекції або у формі прогредієнтного реплікативного процесу, який відбувається у більшості заражених осіб.

Натепер відома низка чинників, які впливають на тривалу латенцію та інтенсивність реплікації ВІЛ: інтеграція провірусної ДНК у геном клітини; дефектна мутація в гені хемокінового рецептора CCR5, який бере участь на рівні з рецептором CD4 у проникненні геному вірусу в клітину; мутація в гені, що кодує хемокін SDF-1. У разі такої мутації утворюється більша кількість цього хемокіну, який блокує рецептор CXCR4 і порушує проникнення й вихід вірусу.

Ключовим питанням патогенезу ВІЛ-інфекції є активація реплікації. При цьому активувальними чинниками можуть слугувати різні антигени, цитокіни, клітинні транскрипційні фактори, власні та гетерологічні трансактиватори та ін. Процеси активації транскрипції і синтез білків-попередників іноді набувають вибухоподібного характеру.

Патогенез ВІЛ-інфекції можна умовно поділити на три етапи залежно від змін в імунній системі. Кожна із клініко-патологічних стадій характеризується особливими умовами взаємодії вірусу й організму хворого.

*Ранній етап*. При реплікації ВІЛ в організмі людини в період гострого захворювання розвивається імунна відповідь. Утворюється клон Т-хелперів — специфічні антивірусні імуноглобуліни. У 25–35 % хворих може розвинутися так званий гострий ретровірусний синдром, часто спостерігається лімфомоноцитна реакція на проліферацію вірусу. Кількість вірусу в крові у цей період різко збільшується, а загальна кількість Т-хелперів зменшується, що зумовлено цитопатогенною дією ВІЛ.

Унаслідок взаємодії імунної системи хворого і ВІЛ виникає первинна імунна відповідь, результатом якої є сероконверсія і поява вірусоспецифічних Т-кілерів і Т-хелперів. В організмі хворого при цьому відбувається реплікація ВІЛ, тому визначається зменшення вірусного навантаження і відновлення популяції Т-хелперів.

У здоровому організмі близько 1 млн Т-хелперів руйнуються щодня, що становить майже 5 % усієї їх популяції. Унаслідок цього при початкових проявах ВІЛ-інфекції, незважаючи на високу реплікацію вірусу, популяція Т-лімфоцитів відновлюється. Згодом кількість Т-хелперів нормалізується, а рівень віруземії знижується і тривало може зберігатися на якомусь порівняно стабільному рівні. Проте вірусонейтралізувальні антитіла не здатні знищити всі вірусні частинки, тому вони не захищають від подальшої реплікації вірусу і не зумовлюють припинення захворювання.

*Середній етап*. Причиною прогресування захворювання є наростання віруземії. Основними чинниками цього процесу є швидка реплікативна здатність ВІЛ і висока генетична мінливість. Таким чином, у хворого формується генетично й антигенно неоднорідна популяція, унаслідок чого переваги отримує певний клон ВІЛ.

Коли у хворого відбувається "вірусологічний прорив", лабораторно виявляють зниження рівня віруземії, а потім раптове зменшення кількості CD4-лімфоцитів. Усе це призводить до зменшення кількості функціонуючих Т-хелперів. Насамперед зникають із крові вірусоспецифічні Т-хелпери, що є ознакою ослаблення контролю реплікації вірусу. Надалі може розвиватися реакція лімфатичних вузлів, що зумовлено проліферацією стромальної частини лімфоїдної тканини. У цей період у хворого може зменшуватися кількість Т-хелперів до рівня 300–200 клітин/мкл, у результаті чого виникають перші епізоди опортуністичних інфекцій, частіше грибкової, бактерійної етіології, активуються герпесвірусні інфекції.

При ВІЛ-інфекції має місце не лише кількісна, а й якісна зміна лімфоцитів. У разі розмноження вірусу відбуваються зміни в макрофагах і порушення презентації антигену та регуляції проліферації лімфоцитів, дисгармонія взаємодії цитокінів і клітинних реакцій. Крім того, порушується імунна толерантність, що є причиною розвитку автоімунних проявів хвороби.

*Термінальний етап* характеризується тяжкими розладами імунної системи і супроводжується значним зменшенням кількості Т-хелперів (менше ніж 200 клітин/мкл), що є причиною руйнування всіх можливих імунних реакцій. Цей період називають СНІДом, хоча в медичній спільноті все частіше уникають цього терміна, особливо в тих країнах, де доступ до АРТ обмежений, що пов'язано із формуванням загрозливо-негативного сприйняття такого поняття. У хворого проявляються як опортуністичні інфекції із числа латентних форм (герпесвірусні інфекції, токсоплазмоз, туберкульоз), збудники яких перебували в організмі у стадії персистенції, так і "нові" захворювання, що розвинулись унаслідок зараження (криптоспоридіоз, атиповий мікобактеріоз, пневмоцистна пневмонія, криптококоз та ін.).

При зниженні рівня Т-хелперів менше ніж 50 клітин/мкл можливі негативні результати серологічних реакцій, що зумовлено відсутністю специфічних антитіл до антигенів. Наслідком виснаження кровотворної та імунної систем є виражена анемія, лейкопенія і тромбоцитопенія. У цей період можна спостерігати посилення неспецифічних факторів імунітету: фагоцитозу, гемолізинів, системи комплементу. У хворих виявляють підвищення кількості γ-глобулінів у крові за рахунок неспецифічних імуноглобулінів.

Слизові оболонки і шкіра, що містять клітини Лангерганса, епітеліальні клітини травного каналу також залучаються до патологічного процесу. З'являються ВІЛ-асоційовані пухлини (лімфоми, саркома Капоші тощо). Унаслідок ураження нейроглії у хворих на СНІД виникає патологія ЦНС, але деякі прояви цих процесів досі залишаються невивченими.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

При встановленні діагнозу ВІЛ-інфекції рекомендовано застосовувати коди за МКХ-10, відповідно до якої у класі I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби" виділяють блок "Хвороба, спричинена ВІЛ", в якому вирізняють такі коди:

- B20 Захворювання, зумовлене ВІЛ, яке супроводжується інфекційними та паразитарними захворюваннями. У цьому коді є підкоди (від B20.0 до B20.9), що включають ВІЛ-асоційовані інфекції — мікобактеріози, цитомегаловірусну інфекцію, пневмоцистну пневмонію та ін.
- B21 Захворювання, зумовлене ВІЛ, яке супроводжується злоякісними пухлинами. У цьому коді також є підкоди (від B21.0 до B21.9), що включають саркому Капоші, лімфому Беркітта, неходжкінські лімфоми та ін.
- B22 Захворювання, зумовлене ВІЛ, яке супроводжується іншими уточненими захворюваннями. У цьому коді є підкоди (від B22.0 до B22.7), що включають ВІЛ-енцефалопатію, лімфоїдний інтерстиційний пневмоніт та ін.

B23 Захворювання, зумовлене ВІЛ, яке супроводжується іншим станом. У цьому коді також є підкоди (від B23.0 до B23.8), що включають синдром гострої ВІЛ-інфекції, хворобу, спричинену ВІЛ, з наявністю лімфаденопатії, що персистує, та ін.

B24 Захворювання, зумовлене ВІЛ, неуточнене

Також окремо виділяють:

Z21 Безсимптомне носійство ВІЛ

R75 Лабораторне виявлення антитіл до ВІЛ-1 або ВІЛ-2

Інкубаційний період (від моменту інфікування до перших клінічних проявів або сероконверсії) триває від 2—3 тиж. до 1 року.

Залежно від темпів прогресування ВІЛ-інфекції хворих можна поділити на три групи. Перша група найпоширеніша — це 85—90 % хворих із типовою ВІЛ-інфекцією, при якій період прогресування становить 5—7 років від моменту інфікування. У таких пацієнтів визначають середні рівні вірусного навантаження. Друга група включає до 10 % випадків серед ВІЛ-позитивних осіб. Вона характеризується тривалою безсимптомною стадією захворювання, тобто тривалим прогресуванням із низьким або невстановленим рівнем вірусного навантаження. У цих хворих прогресування ВІЛ-інфекції повільне — протягом 10—15 років і більше. Найпроблемнішою є третя група пацієнтів зі швидким темпом прогресування захворювання, у яких відбувається інтенсивна реплікація вірусу з високими показниками вірусного навантаження. Таких хворих менше 5 % від загальної популяції ВІЛ-позитивних осіб, але при відносній нечисленності цієї групи пізні прояви захворювання діагностують протягом 3 років після зараження.

У клінічному перебігу ВІЛ-інфекції (ВООЗ, 2005) виділяють такі клінічні стадії захворювання:

***Первинна ВІЛ-інфекція:***

- безсимптомний перебіг;
- гострий ретровірусний синдром.

***Клінічна стадія 1:***

- безсипмтомний перебіг;
- генералізована персистентна лімфаденопатія.

***Клінічна стадія 2:***

- немотивоване незначне зменшення маси тіла (< 10 % від маси тіла до хвороби);
- інфекційні рецидивні ураження дихальних шляхів (ГРВІ, синусити, бронхіти, отити, фарингіти);
- herpes zoster;
- ангулярний хейліт;
- виразкові рецидивні ураження ротової порожнини;
- папульозний сверблячий висип;
- себорейний дерматит;
- грибкові ураження пальців.

***Клінічна стадія 3***, яка включає:

*— стани, коли передбачуваний діагноз можна підтвердити на основі клінічних ознак або рутинних досліджень:*

- значне зменшення маси тіла (> 10 % від маси тіла до хвороби);
- хронічна діарея, яка триває більше ніж 1 міс.;
- постійна або ремітивна гарячка, яка триває більше ніж 1 міс.;
- кандидоз ротової порожнини;
- волосиста лейкоплакія язика;
- легеневий туберкульоз, який був підтверджений в останні 2 роки;
- тяжкі бактерійні інфекції (включаючи пневмонію, емпієму, гнійний міозит, ураження кісток або поєднану з ними інфекцію, менінгіт, бактеріємію);
- гострий некротичний виразковий стоматит, гінгівіт або періодонтит;

*— стани, коли підтвердне діагностичне дослідження є необхідним:*

- нез'ясована анемія (< 8 г/дл) і/або нейтропенія (< 500/мм$^3$), і/або тромбоцитопенія (< 50 000/мм$^3$), тривалість яких становить більше ніж 1 міс.

***Клінічна стадія 4***, яка включає:

*— стани, коли передбачуваний діагноз можна підтвердити на основі клінічних ознак або рутинних досліджень:*

- ВІЛ-кахексія;
- пневмоцистна пневмонія;
- поворотна тяжка бактерійна пневмонія;
- хронічний herpes simplex (оролабіальний, генітальний або аноректальний тривалістю більше ніж 1 міс.);
- кандидоз стравоходу;
- позалегеневий туберкульоз;
- саркома Капоші;
- токсоплазмоз ЦНС;
- ВІЛ-енцефалопатія;

*— стани, коли підтвердне специфічне дослідження є необхідним:*

- позалегеневий криптококоз, включаючи менінгіт;
- дисеміноване ураження нетуберкульозною мікобактерією;
- прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія;
- кандидоз трахеї, бронхів чи легень;
- криптоспоридіоз;
- ізоспоридіоз;
- вісцеральні прояви herpes simplex;
- цитомегаловірусна інфекція (ретиніт, ураження внутрішніх органів, окрім печінки, селезінки чи лімфатичних вузлів);
- інші дисеміновані мікози (у тому числі гістоплазмоз, кокцидіомікоз, пеніцилініоз та ін.);
- поворотна нетифоїдна сальмонельозна септицемія;
- лімфома (мозкова або В-клітинна неходжкінська);
- інвазивна шийкова карцинома;
- вісцеральний лейшманіоз.

Стадія ***первинної ВІЛ-інфекції*** починається з періоду сероконверсії, який на початку може проявлятися гострою гарячковою реакцією, яка отримала назву гострий ретровірусний синдром. Тривалість цієї фази захворювання — від 1—2 тиж. до 1 міс. Її клінічні прояви розвиваються не в усіх ВІЛ-інфікованих. Через труднощі встановлення діагнозу відсоток таких випадків відносно загальної кількості не можна оцінити.

Клінічні ознаки на цьому етапі часто мають неспецифічний характер і визначаються вираженою інтоксикацією, загальною слабістю, гарячкою, болем у м'язах і суглобах, головним болем, інколи нудотою, запамороченням. Температурна крива не має чітких

характеристик, температура тіла може коливатися від субфебрильних до високих цифр. Тривалість гарячкового періоду — від 7 днів до кількох тижнів. Часто підвищення температури тіла супроводжується міалгіями та артралгіями. Також спостерігають катаральні прояви з боку верхніх дихальних шляхів у вигляді катарального тонзиліту і фарингіту, рідше — риніту або кашлю.

Ураження лімфатичної системи характеризується збільшенням потиличних, передньо- і задньошийних, підщелепних лімфатичних вузлів. Вони рухомі, малоболючі, у діаметрі не більше ніж 3 см. Дуже рідко виявляють збільшення печінки і селезінки.

Захворювання супроводжується рясним еритематозним, макулопапульозним висипом на обличчі, тулубі, рідко — на кінцівках, враховуючи долоні й підошви. Характерні виразкові ураження слизових оболонок ротоглотки і статевих органів. Частим проявом цієї стадії захворювання є минущий кандидоз слизових оболонок.

У 12 % хворих можна спостерігати тимчасові розлади ЦНС: серозний менінгіт із помірним лімфоцитним плеоцитозом (зазвичай до 200 клітин/мкл) і нормальним рівнем глюкози, що мало чим відрізняється від вірусних менінгітів іншої етіології, або менінгоенцефаліт з епілептичними нападами і пригніченням свідомості. Можливі периферична нейропатія, неврити, радикулопатія, парез лицевого нерва, синдром Гієна—Барре, порушення пізнавальної сфери і психози. Частіше менінгіт і менінгоенцефаліт у цій стадії мають сприятливий перебіг і закінчуються повним одужанням.

У гемограмі визначають нормоцитоз або лейкопенію з відносним лімфомоноцитозом. У субпопуляціях лімфоцитів спостерігається зменшення рівня CD4-лімфоцитів (Т-хелперів) до 500 клітин/мкл. Іноді у крові виявляють атипові мононуклеари (до 5 %).

Діагностика стадії гострої інфекції складна, тому що серологічні реакції можуть бути негативними. У зв'язку з цим хворим із факторами ризику ВІЛ-інфекції, які перенесли серозний менінгіт, серологічні дослідження необхідно повторити, щоб виявити сероконверсію.

***Клінічна стадія 1*** включає безсимптомну стадію і генералізовану лімфаденопатію. Безсимптомна стадія настає відразу після гострого ретровірусного синдрому або розвивається із самого початку сероконверсії. Вона характеризується наявністю антитіл до антигенів ВІЛ за відсутності клінічних ознак захворювання. Тривалість її залежить від стану хворого, властивостей вірусу і становить від 1—3 міс. до кількох років, у середньому 2—3 роки. У низці випадків можливий незначний відносний лімфомоноцитоз. Під час дослідження методом ПЛР визначають різні рівні вірусного навантаження, які мають обернено пропорційну залежність із кількісними показниками Т-хелперів.

Із часом у хворих розвивається реакція лімфатичної системи у вигляді генералізованої персистентної лімфаденопатії. Тривалість її в середньому становить від 6 міс. до 2 років. Цей патологічний стан діагностують тоді, коли виявляють збільшення лімфатичних вузлів до 1 см у діаметрі на двох або більше ділянках (не враховуючи пахвинні) упродовж щонайменше 3 міс. за відсутності будь-якого поточного захворювання або лікування, яке могло б давати такий ефект. Пахвинні лімфатичні вузли не враховують через їх часте збільшення з інших причин, не пов'язаних із ВІЛ (сифіліс, гонорея, хламідіоз та ін.). У разі прогресування захворювання у хворого розвивається астенічний синдром. Наприкінці цієї клінічної стадії може з'явитися ще й збільшення печінки і селезінки. У клінічному аналізі крові в цей період можна спостерігати помірну анемію, тромбоцитопенію, моноцитоз.

***Клінічна стадія 2*** характеризується розвитком окремих станів, бактерійних, вірусних і грибкових інфекцій на тлі імунодефіциту, що наростає. Посилюється неспроможність імунної системи боротися з інфекційними збудниками, що призводить до розвитку певних опортуністичних інфекцій, які можуть мати різний характер залежно від особливостей побутових, кліматичних і природних умов, в яких проживає хворий. Первинний розвиток опортуністичних захворювань можна спостерігати вже при рівні Т-хелперів від 500 до 200 клітин/мкл.

У цій клінічній стадії виникають немотивоване незначне зменшення маси тіла до 10 %, більше виражений астенічний синдром, зниження розумової і фізичної працездатності. У багатьох хворих на тлі генералізованої лімфаденопатії можна спостерігати збільшення печінки і селезінки, часті ГРВІ, герпетичні ураження, які ускладнюються появою виразок у ротовій порожнині, ангулярний хейліт, грибкові ураження нігтів і міжпальцевих ділянок, сверблячий висип уртикарного або папульозного характеру, себорейний дерматит.

Унаслідок зниження рівня Т-хелперів нижче ніж 200 клітин/мкл ВІЛ-інфекція переходить у клінічні стадії зі значним імунодефіцитом.

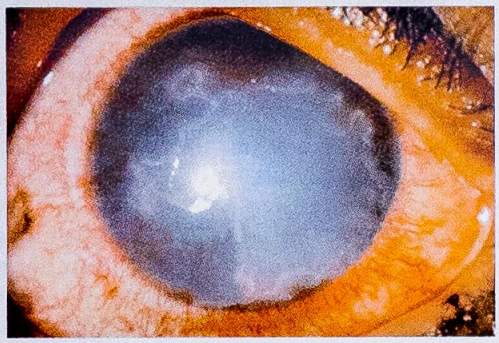
***Клінічна стадія 3*** характеризується нічною пітливістю, тривалою гарячкою переміжного або постійного типу впродовж більше ніж 1 міс. і хронічною діареєю такої само тривалості без з'ясованих причин, тяжким немотивованим зменшенням маси тіла понад 10 %. Хворі скаржаться на неприємні відчуття в роті через появу кандидозу ротової порожнини у вигляді білих нашарувань на слизовій оболонці, виразкові ураження ясен, слизової оболонки ротової порожнини і ротоглотки; також можна спостерігати волосисту лейкоплакію язика. Часто виникає зубний біль через повторний розвиток періодонтиту. Загострюється до того латентний легеневий туберкульоз. Відбуваються епізоди бактерійних органних уражень (пневмонії, гнійні плеврити, менінгіти та ін.).

У гемограмі виявляють поки що помірну гіпохромну анемію, тромбоцитопенію, нейтропенію, збільшення ШОЕ. Диспротеїнемія також є частим симптомом і характеризується зниженням рівня альбуміну і різким (у 2—3 рази) збільшенням кількості γ-глобулінів. Часто спостерігають зниження рівня протромбіну. Шкірні проби (Манту та ін.) стають ледь помітними.

При ***клінічній стадії 4*** розвивається виражена імунодепресія — різко зменшується не лише кількість Т-хелперів (іноді до поодиноких клітин в 1 мкл), а й Т-супресорів (CD8) до 400—500 клітин/мкл. Співвідношення CD4/CD8 становить 0,5—0,3 або менше. Ризик смерті у ВІЛ-інфікованих швидко під-

вищується при зменшенні кількості Т-хелперів до менше ніж 50 клітин/мкл. Відзначається неспроможність системи гуморального імунітету, рівень В-лімфоцитів у периферичній крові хворих в 3 рази нижчий за норму. Посилюється деструктивний автоімунітет, імунна система перестає розрізняти свої і чужі антигени, шкірні проби стійко негативні.

У цю клінічну стадію розвиваються вкрай тяжкі стани, інфекційні ураження, пухлини. Часто виникають ВІЛ-енцефалопатія, кахексія, пневмоцистна пневмонія, тривалі герпетичні ураження тривалістю понад 1 міс., спричинені вірусом простого герпесу, тяжкі повторні або генералізовані прояви herpes zoster (мал. 42), цитомегаловірусна інфекція, позалегеневий туберкульоз, різноманітні, нетипові для осіб без імунних розладів ураження грибкової етіології (криптококовий менінгіт, кандидоз стравоходу, дихальної системи тощо), ВІЛ-асоційовані пухлини — саркома Капоші (мал. 43), неходжкінські лімфоми різної локалізації, рак шийки матки тощо. Перед смертю у хворих одночасно наявні не менше ніж 7—8 ВІЛ-асоційованих хвороб.



**Мал. 42.** Кератит, спричинений VHZ при ВІЛ-інфекції



**Мал. 43.** Саркома Капоші у хворого на ВІЛ-інфекцію

Отже, патологічний процес при ВІЛ-інфекції охоплює майже всі органи і системи людини, але основними вогнищами ураження є легені, травний канал і нервова система.

Прогноз при ВІЛ-інфекції несприятливий. Однак останніми роками спостерігається позитивна тенденція, пов'язана із призначенням АРТ, особливо на ранніх стадіях хвороби. Таке лікування запобігає прогресуванню хвороби, зберігаючи стан хронічної повільної інфекції.

## ДІАГНОСТИКА

*Клінічні критерії.* Необхідно враховувати анамнестичні дані, які засвідчують можливість інфікування: уживання ін'єкційних наркотиків; перенесені захворювання, що передаються статевим шляхом; "поведінка ризику"; татуаж; перебування в умовах пенітенціарної системи; наявність парентеральних гепатитів тощо. Слід брати до уваги той факт, що від моменту інфікування до розвитку виражених клінічних проявів хвороби може минути кілька років.

Результати загальних і біохімічних досліджень залежать від клінічної стадії й розглянуті вище. Для імунологічної діагностики ВІЛ-інфекції рекомендовано визначити абсолютну і відносну кількість Т-хелперів методом імуноцитометрії.

*Специфічну діагностику* ВІЛ-інфекції відповідно до законодавства України проводять лише після добровільної письмової згоди особи і передтестового консультування, в якому цю особу ознайомлюють з її правами відносно такого дослідження і його результатів, попереджають про доцільність обстеження через підозрілі клінічні ознаки та ін. Для специфічної діагностики застосовують ІФА, який є скринінговим тестом для визначення антитіл проти структурних білків й антигенів ВІЛ. Традиційним матеріалом для визначення антитіл до ВІЛ продовжує залишатися сироватка або плазма крові, хоча на сьогодні спектр біологічних матеріалів розширений. При постановці ІФА у випадку одержання позитивного результату аналіз проводять ще 2 рази (з тією само сироваткою).

Існують експрес-тести, які ґрунтуються на проточній ІХА з використанням специфічних антигенів і дають змогу встановити наявність антитіл до ВІЛ у крові хворого протягом кількох хвилин в амбулаторних умовах. Ці тести дуже чутливі й специфічні, але не завжди точні. У деяких ситуаціях, таких як наявність автоімунних захворювань, інших вірусних інфекцій, злоякісних новоутворень, вагітності, іноді отримують псевдонегативні результати. У зв'зку із цим результати цього тесту слід підтвердити або іншим таким тестом, або ІФА. При позитивних повторних результатах потрібно провести ще один тест для їх підтвердження.

Тест Western Blot (імуноблотинг) є підтвердним, визначає конкретні протеїни ВІЛ (внутрішні білки — p17, p24, p55; білки оболонки — gp41, gp120, gp160; ферменти — p31, p51, p66). Ця тест-система є більш чутливою і специфічною, ніж ІФА. Якщо результат невизначений, аналіз із цією ж кров'ю повторюють через 2 тиж.

Слід пам'ятати, що стадія гострого захворювання передує сероконверсії і тому в цей період ІФА буває негативним. Якщо в стадії гострого захворювання результати продовжують бути невизначеними, рекомендовано повторити аналіз протягом 6 міс. Доцільно провести ПЛР, яку також називають підтверджуючим тестом. Якщо результат залишається таким самим через 6 міс., імовірно, пацієнт не інфікований.

Генотипування вірусу необхідне для вибору схеми антиретровірусної терапії (АРТ). Оскільки моделі мутацій, що призводять до резистентності вірусу до певних лікарських засобів, нині добре відомі, секвену-

вання вірусного геному дає змогу вибрати конкретні противірусні препарати, які будуть ефективними.

Базові дослідження щодо інших інфекцій у пацієнтів із вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією включають: скринінг на туберкульоз, цитомегаловірус (ЦМВ), сифіліс, гонококову та хламідійну інфекції; серологічну діагностику вірусних гепатитів А, В і С; виявлення антитіл до токсоплазми; офтальмологічне обстеження.

Діагностика ВІЛ-інфекції у дітей, народжених від серопозитивних матерів, складна у зв'язку із циркуляцією протягом першого року життя дитини материнських антитіл до ВІЛ. З іншого боку, зараження вірусом у неонатальний період може спричиняти гіпогаммаглобулінемію. При цьому зникнення антитіл не є достатньою підставою для виключення діагнозу, тому в усіх випадках показане спостерігання не менше ніж протягом 3 років після народження і проведення ПЛР.

## ЛІКУВАННЯ

АРТ є невід'ємним компонентом програми надання комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим разом із профілактикою та лікуванням опортуністичних інфекцій, паліативною терапією. АРТ дає можливість знизити захворюваність і смертність, пов'язану з ВІЛ-інфекцією.

Завдання АРТ полягають у зменшенні вірусного навантаження до рівня, який не визначається під час ПЛР (тобто < 50 копій РНК ВІЛ/мл плазми), на максимально тривалий період і збільшенні кількості CD4-лімфоцитів щонайменше на 50 клітин/мкл за рік до того рівня, коли цей показник значно перевищить 200 клітин/мкл. Отже, метою АРТ є запобігання розвитку опортуністичних інфекцій і прогресії ВІЛ, зниження смертності та поліпшення якості життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів, профілактика зараження ВІЛ інших осіб, зниження захворюваності.

Питання про час початку АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів дотепер дискутується. Безумовно, ранній початок етіотропної терапії дає змогу очікувати кращої відповіді на лікування, запобігти розвитку імунодефіциту. Проте основним стримувальним чинником, що зумовлює початок терапії у пізніші терміни, є досить швидке (кілька місяців або років) формування резистентності ВІЛ до застосовуваних схем терапії. Резистентність ВІЛ потребує періодичної зміни схем терапії, що в умовах обмеженої кількості препаратів (і груп препаратів) не завжди можливо.

Із 2016 р. показаннями до початку АРТ є підтверджений діагноз ВІЛ-інфекції незалежно від наявності симптомів захворювання і кількості CD4-лімфоцитів.

За наявності туберкульозу будь-якої локалізації як ВІЛ-асоційованої інфекції потрібно одночасно призначати протитуберкульозне лікування та АРТ.

При інших ВІЛ-асоційованих інфекціях залежно від тяжкості їх перебігу лікування також проводять одночасно з АРТ.

Згідно із сучасними рекомендаціями, пацієнтам слід безперервно отримувати АРТ, майже протягом усього життя. Досягнення найкращих результатів лікування можливе лише за умови надзвичайно високого рівня прихильності до терапії (вчасне вживання препаратів у необхідній, призначеній лікарем дозі, дотримання рекомендацій щодо дієти та режиму лікування). Доведено, що для досягнення оптимального результату лікування хворий повинен вжити 90–95 % призначених доз, а нижчий рівень уживання препаратів асоціюється з невдалим результатом лікування.

Натепер існують такі групи антиретровірусних препаратів:

- нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (зидовудин, ставудин, ламівудин, диданозин, емтрицитабін, абакавір, тенофовір) були першими противірусними препаратами для лікування ВІЛ-інфекції, зберігають свою актуальність і нині. Дія їх ґрунтується на конкурентному вбудовуванні (замість звичайних нуклеотидів) у синтезований ланцюжок вірусного білка, що слугує перешкодою для подальшого продовження синтезу;
- ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ефавіренц, невірапін) структурно відрізняються від нуклеозидів і діють, безпосередньо зв'язуючись із ендонуклеазним сайтом зворотної транскриптази ВІЛ, перешкоджаючи її конформації, необхідній для появи каталітичної активності ферменту;
- інгібітори протеази (фосампренавір, лопінавір, дарунавір, нелфінавір, індинавір, ритонавір) блокують розрізання великої синтезованої молекули вірусного білка на окремі протеїни, необхідні для утворення віріону ВІЛ. На сьогодні є найбільш активними стосовно ВІЛ препаратами, хоча зумовлюють низку побічних ефектів;
- інгібітори інтегрази (ралтегравір) блокують інтегразу ВІЛ, перешкоджають інкорпорації або "інтеграції" провірусної ДНК у ДНК хазяїна;
- інгібітори фузії (енфувіртид) блокують конформацію gp41 ВІЛ, перешкоджаючи формуванню трансмембранного каналу для входу вірусу в клітину;
- антагоністи CCR5 (маравірок) блокують відповідний хемокіновий рецептор і перешкоджають потраплянню ВІЛ у клітини-мішені;
- моноклональні антитіла до CD4-рецепторів (ібалізумаб).

Схеми лікування першого ряду, рекомендовані в Україні, ґрунтуються на рекомендаціях експертів ВООЗ, ураховують досвід розширення доступу до АРТ в Україні згідно з клінічною настановою, заснованою на доказах, від 17.08.2018 "ВІЛ-інфекція у дорослих та підлітків".

Загальні правила призначення схем АРТ натепер:

1. Перша схема АРТ має включати 3 препарати з двох чи більше класів. З 2019 року до рекомендацій включена перша двокомпонентна схема АРТ.

2. Уживання всіх препаратів схеми АРТ слід починати одночасно. Нині існують комбіновані препарати, які в одній таблетці містять по 2–3 засоби АРТ.

Лікування проводять в умовах стаціонару або амбулаторно у спеціалізованих відділеннях і центрах. Призначення й контроль АРТ в динаміці, необхідність її поєднання з лікуванням численних ВІЛ-асоційованих хвороб є складним процесом і потребує багатогранного оцінювання всіх чинників, побічних

проявів, тому в цьому підручнику схеми не наведено. Рекомендована схема початкової АРТ: два нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної траскриптази + інгібітори інтегрази.

Найкращим критерієм терапевтичної ефективності є зменшення вірусного навантаження через 8—12 тиж. від початку терапії. Пізніше в разі успішної АРТ спостерігають зниження його рівня до такого, що не визначається за допомогою ПЛР, збільшення кількості CD4-лімфоцитів, поліпшення стану пацієнта, зменшення клінічних проявів.

Змінювати схему терапії потрібно в таких клінічних ситуаціях:

- неефективність поточної схеми терапії з доведеним прогресуванням захворювання, що ґрунтується на вірусологічних, імунологічних і/або клінічних параметрах;
- токсичність або непереносимість поточної схеми;
- поява можливості призначення нової схеми, яка перевершує за ефективністю поточну недостатньо супресивну терапію.

Основною причиною неефективності є формування резистентності вірусу до АРТ, частий гепатотоксичний ефект препаратів, а також порушення схеми терапії.

## ПРОФІЛАКТИКА

Нині ведуть інтенсивний пошук нешкідливої й ефективної вакцини. Для виготовлення вакцини використовують убитий вірус, синтетичні пептиди, рекомбінантні віруси. Однак варіабельність білків ВІЛ, його швидка мінливість ускладнюють розроблення вакцини для специфічної профілактики. Тому поки що заходи профілактики спрямовані на переривання шляхів передачі. Основним методом профілактики ВІЛ-інфекції є навчання населення (починаючи зі шкільного віку) правильній статевій поведінці та правилам безпечного сексу (використання презервативів), обмеження кількості статевих партнерів. Як протиепідемічні заходи застосовують обстеження донорів крові, сперми, органів, виявлення джерел інфекції, обстеження вагітних. Також проводять тестування контактних осіб й анонімне обстеження. Протиепідемічний режим у стаціонарах й оброблення інструментів такі самі, як при ВГВ. Вірусоносії спеціальної ізоляції не потребують, але хворих на ВІЛ-інфекцію із клінічними проявами необхідно госпіталізувати в бокси інфекційної лікарні для запобігання їх зараженню іншими інфекціями.

Постійне та ефективне застосування АРТ, що сприяє сталому пригніченню вірусного навантаження, разом із постійним використанням презервативів, застосуванням більш безпечних методів уживання наркотичних речовин та форм статевого контакту, а також виявлення і лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, — це найголовніші інструменти профілактики передачі ВІЛ через кров і статевим шляхом.

У разі застосування АРТ як профілактики перинатальної передачі захворювання ризик становить менше ніж 3—12 % за різними даними. Найефективнішою є комбінована противірусна профілактика ВІЛ-інфекції. Сучасні методи профілактики спрямовані на застосування АРТ у вагітних якомога швидше після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції або до початку запланованої вагітності та призначення противірусного лікування дитині після пологів.

Передача ВІЛ можлива і дійсно відбувається в медичних закладах через інструменти або обладнання від медичного працівника до хворого, від хворого до медичного працівника й від одного хворого до іншого. Постконтактна профілактика включає такі заходи:

1. Клінічне оцінювання контакту:
   - у разі порушення цілості шкіри (поріз, укол) ушкоджену ділянку негайно промивають, тримаючи поранену поверхню під проточною водою, дають крові вільно витікати з рани. Не можна витискати кров з ураженої ділянки, обробляти шкіру розчином спирту або йоду;
   - якщо кров та інші біологічні рідини потрапили в очі, їх негайно промивають водою або розчином калію перманганату (1 : 10 000). Контактні лінзи під час промивання не знімають (захисний бар'єр);
   - у разі потрапляння крові та інших біологічних субстанцій у ротову порожнину слід негайно виплюнути рідину, прополоскати ротову порожнину ізотонічним розчином натрію хлориду і знову виплюнути, повторюючи полоскання кілька разів;
   - шкіру рук та інших частин тіла під забрудненим одягом промивають водою або розчином калію перманганату.
2. Оцінювання ризику ВІЛ-інфекції. Рекомендується швидке тестування людини-джерела на HBV, HCV та ВІЛ (якщо ВІЛ-статус невідомий).
3. Профілактична АРТ. Її краще розпочати якнайшвидше після того, як відбувся контакт: в ідеалі протягом 4 год після контакту, але не пізніше 48—72 год. Тривалість курсу профілактичного лікування — 28 днів; рекомендують призначати три антиретровірусні препарати відповідно до віку, фонових супутніх захворювань і можливої взаємодії рекомендованих антиретровірусних препаратів. Для постконтактної профілактики застосовують такі схеми: тенофовір/емтрицитабін (основа схеми) + ралтегравір або + дарунавір/ритонавір.
4. Тестування на ВІЛ наприкінці постконтактної профілактики і через 1 міс. Окрім профілактики ВІЛ-інфекції необхідно провести профілактику зараження HBV протягом найближчих 72 год після контакту.

Преконтактну профілактику слід застосовувати в дорослих з високим ризиком зараження ВІЛ, наприклад, ВІЛ-негативних гетеросексуальних жінок і чоловіків, які можуть мати незахищені статеві контакти або кількох статевих партнерів; деякі з цих партнерів, імовірно, є ВІЛ-інфікованими, але не отримують лікування.

## ВІЛ-асоційовані інфекції та інвазії

На сьогодні поки що незрозуміло, чому саме певні збудники спричинюють ВІЛ-асоційовані інфекції, але їх перелік сформований унаслідок великої кількості спостережень за хворими на ВІЛ-інфекцію:

- бактерії — Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium complex, Salmonella (не тифозні), Campylobacter, E. coli, Pseudomonas, Klebsiella, Staphylococcus, Streptococcus, Haemophilus influenzae;
- грибкові патогени — Candida, Pneumocystis carinii, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Aspergillus;
- найпростіші — Toxoplasma gondii, Cryptosporidium, Isospora belli, Microsporidia;
- віруси — HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-8, паповавіруси.

Першими і більш характерними ознаками розвитку імунодефіциту можуть слугувати епізоди опортуністичних інфекцій. Існує певна відповідність ступеня ураження імунної системи і розвитку при цьому опортуністичних проявів, яка представлена в табл. 2.

*Таблиця 2.* **Співвідношення кількості CD4-лімфоцитів і характеру ускладнень ВІЛ-інфекції (ВІЛ-асоційований комплекс)**

| Кількість CD4-лімфоцитів в 1 мкл | Інфекційні ускладнення | Неінфекційні ускладнення |
|---|---|---|
| Понад 500 клітин | Гострий ретровірусний синдром<br>Кандидозний вагініт | Генералізована персистентна лімфаденопатія<br>Синдром Гієна — Барре<br>Міопатія<br>Асептичний менінгіт |
| Від 200 до 500 клітин | Пневмонія, спричинена пневмококами або іншими бактеріями<br>Легеневий туберкульоз<br>Оперізувальний герпес<br>Кандидозний стоматит<br>Кандидозний езофагіт<br>Криптоспоридіоз, що минає без лікування<br>Саркома Капоші<br>Волосиста лейкоплакія язика | Інтраепітеліальна неоплазія шийки матки<br>Рак шийки матки<br>В-клітинна лімфома<br>Анемія<br>Полі- й мононеврит<br>Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура<br>Ходжкінська лімфома<br>Лімфоцитний інтерстиційний пневмоніт |
| Менше ніж 200 клітин | Пневмоцистна пневмонія<br>Дисемінований хронічний простий герпес<br>Токсоплазмоз<br>Криптококоз<br>Дисемінований гістоплазмоз і кокцидіоїдомікоз<br>Хронічний криптоспоридіоз<br>Мікроспоридіоз<br>Міліарний позалегеневий туберкульоз<br>Прогресивна багатовогнищева лейкоенцефалопатія<br>Кандидозний езофагіт | Кахексія<br>Периферична нейропатія<br>ВІЛ-асоційована енцефалопатія<br>Лімфома ЦНС<br>Кардіоміопатія<br>Вакуольна міопатія<br>Прогресивна поліорадикулопатія<br>Імунобластна лімфома |
| Менше ніж 50 клітин | Дисемінована цитомегаловірусна інфекція<br>Дисемінована інфекція, спричинена бактеріями комплексу M. avium | |

*Примітка.* У міру зменшення кількості CD4-лімфоцитів частота виникнення більшості ускладнень зростає. Не можна виключити, що деякі ускладнення, які належать до неінфекційних, насправді зумовлені мікроорганізмами (лімфома — вірус Епштейна — Барр, рак шийки матки — вірус папіломи людини, саркома Капоші — HHV-8).

У ранніх стадіях ВІЛ-інфекції розвивається кандидоз слизових оболонок, бактерійні та грибкові ураження шкіри, оперізувальний герпес, рецидиви герпесвірусної інфекції з ураженням шкіри і слизових оболонок. Крім того, нерідко трапляються рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів, включаючи часті бактерійні пневмонії (більше 2 разів на рік) і гнійні синусити. Основною клінічною характеристикою цих процесів є схильність до рецидивів і резистентність до терапії. Після припинення специфічного лікування у хворих часто спостерігають загострення процесу або рецидив.

У пізніх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції виникають ураження слизових оболонок і шкіри, що слугують частою причиною звернення хворих по медичну допомогу. Етіологія цих процесів може бути різноманітною:

- грибкові ураження шкіри (кандидоз, оніхомікоз, дерматомікоз стоп, кистей, гомілок та інших ділянок тіла);
- вірусні ураження (HSV, VZV, поширені гострокінцеві кондиломи, контагіозний молюск, вульгарні бородавки);
- бактерійні ураження (стафілококові й стрептококові фолікуліти, імпетиго, ектима, вегетаційні, дифузні та шанкроподібні форми хронічних піодермітів, піоміозит, піогенна гранульома, фурункул, абсцеси), прояви себорейного поширеного псоріазу тяжкого ступеня, недиференційованого папульозного висипу, а також інші недиференційовані екзантеми;
- ураження судинного походження (телеангіектазії, геморагічний висип, лейкопластичний вас-

куліт, гіперальгезивний псевдотромбофлебітний синдром);
- ураження пухлинного походження (саркома Капоші, періанальний рак, дисплазія).

На слизовій оболонці ротової порожнини можливі прояви афтозного стоматиту, ангулярного хейліту, гінгівіту, волосистої лейкоплакії язика, а також герпетичні, бактерійні й виразкові ураження слизової оболонки ротоглотки або статевих органів.

Основними збудниками *бактерійних пневмоній* у ВІЛ-інфікованих хворих є стрептококи, стафілококи, гемофільна паличка, клебсієла. До характерних клінічних проявів належать висока гарячка, кашель, біль у грудній клітці, утруднене дихання і задишка. Під час об'єктивного обстеження у багатьох хворих виявляють орофарингеальний кандидоз. За допомогою рентгенологічного дослідження визначають інфільтративні ураження нижніх відділів легень. У разі призначення антибіотиків, рекомендованих для лікування пневмоній, спостерігається клінічний результат. Емпієма плеври, плевральний випіт й абсцес легень часто ускладнюють перебіг захворювання.

*Пневмоцистна пневмонія* характеризується підгострим початком хвороби із затяжним прогресивним перебігом. Спочатку з'являються задишка, сухий непродуктивний кашель, субфебрильна температура тіла, згодом — ГДН. При фізикальному обстеженні хворого тривалий час відсутні ознаки ураження легень. Призначення звичайних "протипневмонічних" антибактерійних препаратів не дає позитивних результатів. Спостерігаються зниження $PaO_2$ і сатурації $O_2$. Під час рентгенологічного дослідження визначають прикореневу навколобронхову інфільтрацію або посилення малюнка коренів легень (у вигляді метелика). У разі прогресування захворювання з'являється гомогенна інфільтрація в обох легенях ("матове скло"). Єдиним методом підтвердження діагнозу є виявлення збудника в мазках мокротиння.

Дуже частим ураженням легень при ВІЛ-інфекції є *туберкульоз*. Проте слід пам'ятати, що залежно від рівня Т-хелперів перебіг туберкульозного процесу може змінюватись і в деяких випадках набувати дуже тяжкого дисемінованого характеру. Якщо кількість Т-хелперів становить 400—300 клітин/мкл, частіше виникає звичайний інфільтративний процес, але при зниженні їх рівня до менше ніж 150 клітин/мкл зазвичай спостерігають гематогенну дисемінацію з ураженням внутрішніх органів. Тому початок захворювання може бути поступовим або гострим. В останньому випадку характерними проявами є значне і швидке зменшення маси тіла, зменшення об'єму внутрішньоклітинної і міжклітинної рідини, розвиток анемії, лейкопенії, зрушення лейкоцитної формули вліво. У цих хворих туберкульоз часто поєднується з орофарингеальним кандидозом. Патогномонічною ознакою туберкульозного ураження при ВІЛ-інфекції є виражена лімфаденопатія. Спостерігається ізольоване або генералізоване збільшення й ущільнення шийних, пахвових, мезентеріальних, заочеревинних лімфатичних вузлів, іноді до 5—10 см у діаметрі. Нерідко збільшуються печінка й селезінка, розвиваються клініко-біохімічні ознаки гепатиту. Часто виникає туберкульозний менінгоенцефаліт. Під час рентгенологічного дослідження у хворих визначають прикореневу інфільтрацію та аденопатію середостіння, наявність переважно дифузних інфільтративних зливних змін у легенях (ізольовані ураження верхніх ділянок легень, формування каверн трапляються рідко), симптоми плеврального випоту, іноді перикардиту. Динаміка рентгенологічних проявів свідчить про гематогенну дисемінацію.

Частим проявом прогресування ВІЛ-інфекції є тривала гарячка. Основними чинниками цього процесу є позалегеневий туберкульоз, бактерійний або грибковий сепсис, атиповий мікобактеріоз, спричинений пташиним комплексом, і лімфоми. Таким хворим потрібно проводити рентгенографію, КТ, МРТ (органів грудної клітки, пазух черепа, кісток, суглобів, черевної порожнини), ЕКГ, ЕхоКГ, УЗД, бактеріологічний посів сечі, крові, іноді випорожнень, дослідження цього матеріалу за допомогою ПЛР, ІФА. Рекомендована мікроскопія із фарбуванням за Цілем—Нільсеном, Романовським—Гімзою. Для диференціальної діагностики лімфом і позалегеневого туберкульозу проводять біопсію лімфатичних вузлів.

*Атиповий мікобактеріоз* — доволі частий прояв ВІЛ-інфекції. Його розвиток спостерігається у хворих із рівнем Т-хелперів нижче 100 клітин/мкл і характеризується прогресивною високою гарячкою, вираженою загальною слабістю і нічним профузним потом. Також у хворих виникають діарея, швидке зменшення маси тіла, гепатоспленомегалія, локалізоване або генералізоване ураження лімфатичних вузлів; у багатьох із них розвивається панцитопенія. Для діагностики рекомендують проводити бактеріологічне дослідження крові, випорожнень, біоптату кісткового мозку із застосуванням селективних середовищ.

Найскладнішою є диференціальна діагностика *уражень ЦНС* при ВІЛ-інфекції. Залежно від механізму їх можна розділити на дві групи:

1. Первинні ураження ЦНС, спричинені безпосередньою дією ВІЛ:
- ВІЛ-енцефалопатія (деменція);
- васкулярний СНІД;
- вакуольна мієлопатія (мієліти);
- сенсорна полінейропатія (дистальні монополірадикулоневрити);
- енцефаломієлополірадикулопатія.

2. Вторинні ураження ЦНС, спричинені опортуністичними інфекціями або новоутвореннями:
- прогресивна багатовогнищева лейкоенцефалопатія з екстрапірамідними гіперкінезами і деменцією (паповавірусна інфекція);
- менінгіти і менінгоенцефаліти (токсоплазмоз, криптококоз, герпесвірусна інфекція, туберкульоз та ін.);
- абсцес мозку (токсоплазмоз, криптококоз, бактерійна інфекція);
- церебральний васкуліт з інфарктом (токсоплазмоз, герпесвірусна інфекція);
- лімфома мозку (первинна і вторинна).

У термінальній клінічній стадії захворювання майже в половини хворих виявляють ВІЛ-енцефалопатію. Вона розвивається на тлі вираженої імуносупресії і системних ознак захворювання (схуднення, лімфаденопатія, алопеція), але у 3—5 % хворих є початковим чи навіть єдиним проявом ВІЛ-інфекції. Клінічні симптоми виникають повільно і спочатку

мають неспецифічний характер: головний біль, швидка втомлюваність, зниження лібідо, втрата інтересу до роботи. Поступово погіршуються пам'ять та концентрація уваги, мислення сповільнюється. Хворі стають апатичними і байдужими до оточення, неадекватно оцінюють свій стан. Поступово розвиваються деменція і порушення сну. Приблизно у половини хворих спостерігають рухові розлади: акінетико-ригідний синдром, постуральну нестійкість і порушення ходи, пірамідну недостатність, мозочкову атаксію, іноді патологію окорухового апарату. Стан прогресивно погіршується, з'являються порушення орієнтації, сплутаність свідомості, епілептичні напади, акінетичний мутизм. При розвитку деменції смерть настає в середньому через 6 міс. без АРТ.

У спинномозковій рідині у багатьох випадках змін немає, у 20 % хворих спостерігають незначний лімфоцитний плеоцитоз (не > 50 клітин/мкл) і помірне підвищення рівня білка. Під час КТ і МРТ виявляють атрофію мозку з розширенням борозен великого мозку і шлуночків, за особливого режиму контрастного сканування при МРТ можна виявити відносно симетричні дифузні або мультифокальні гіперінтенсивні зміни білої речовини у навколошлуночковій ділянці і семіовальному центрі; вогнища ураження мають нерівні краї, не накопичують контраст або містять дрібні асиметричні вогнища. У разі призначення АРТ визначають поліпшення клінічного перебігу.

До основних причин ураження спинного мозку при ВІЛ-інфекції належить *вакуольна мієлопатія* (ВІЛ-мієлопатія), безпосередньо пов'язана з ВІЛ-інфекцією. На розтині її виявляють у 10—25 % випадків. Захворювання характеризується повільно наростаючим спастичним парапарезом із пожвавленням сухожилкових рефлексів, патологічними підошовними симптомами, порушенням глибокої чутливості в нижніх кінцівках із парестезіями й ознаками сенситивної атаксії, розладами сечовипускання за гіперрефлекторним типом. Нерідко ураження спинного мозку буває асиметричним. Хоча патоморфологічні зміни більше виражені в грудних сегментах, встановити рівень ураження спинного мозку часто не вдається. Під час МРТ іноді виявляють атрофію спинного мозку й ділянку посиленого сигналу в режимі контрастного сканування.

Доволі рідко трапляється *множинна мононейропатія* із залученням черепних і спинномозкових нервів, в основі якої лежить некротичний васкуліт, пов'язаний, імовірно, із відкладанням імунних комплексів. На ранньому етапі вона розвивається гостро чи підгостро і нерідко завершується спонтанною ремісією, але іноді рецидивує. На пізньому етапі характерний швидкий прогресивний перебіг захворювання.

*Міопатія* може виникати в різних стадіях ВІЛ-інфекції. Найчастішу форму міопатії при цьому пов'язують із безпосереднім впливом вірусу. Клінічна картина захворювання нагадує поліміозит і проявляється підгострою м'язовою слабкістю, що розвивається у проксимальних відділах кінцівок, міалгіями і підвищенням активності КФК. Іноді спостерігають виражену м'язову атрофію, особливо сідничних м'язів.

*Ураження ЦНС токсоплазмою* посідають провідне місце у багатьох регіонах світу. Токсоплазмовий енцефаліт може перебігати із вогнищевими (геміпарези, геміплегії, краніальні нейропатії, сенсорні і мозочкові розлади, звуження полів зору, афазія, виражений головний біль, судоми) чи дифузними (загальна слабість, когнітивні порушення, дезорієнтація, гострий психоз, летаргія, сплутаність свідомості) ураженнями. У половині випадків виникає гарячка. Частою причиною звернення до невролога слугують локальні й генералізовані судоми, оскільки загальноінфекційна симптоматика і менінгеальні ознаки відсутні. Інколи ураженню ЦНС може передувати (чи поєднуватися із ним) ураження органа зору, наприклад, вогнищевий некротичний хоріоретиніт, який інколи супроводжується васкулітом і папілітом; у ВІЛ-інфікованих хворих вони перебігають без вираженої запальної реакції. Під час офтальмоскопічного дослідження виявляють одно- чи двобічні вогнищеві або дифузні некрози (білі чи жовтувато-білі ватоподібні бляшки). У патогенезі ураження зорового нерва можлива демієлінізація, зумовлена токсичним впливом цитокінів.

З метою діагностики ДНК збудника визначають у крові й спинномозковій рідині за допомогою ПЛР; застосовують також цитологічні/гістологічні методи виявлення збудника в тканинах. Вирішальну роль відіграють КТ і МРТ головного мозку, які дають змогу виявити характерні множинні вузликові чи кільцеподібні вогнища з периферичним набряком, зазвичай розташовані в ділянці основних (базальних) вузлів і великих півкуль у кортико-медулярному стику. Крім того, ці методи дослідження застосовують для контролю за превентивним лікуванням протитоксоплазмовими препаратами протягом 10—14 днів.

*Криптококовий менінгоенцефаліт* останніми роками посідає третє місце серед причин ураження ЦНС у ВІЛ-інфікованих. Найчастіше патологічний процес спричинює Cryptococcus neoformans, який виявляють у 60—70 % хворих. Неврологічні симптоми з'являються досить пізно; як правило, їм передують неспецифічні ознаки у вигляді стомлюваності, зменшення маси тіла, підвищення температури тіла до 37,5—38 °С, причому така температура тіла може триматися довго, знижуючись чи підвищуючись без визначеної закономірності. У цей період неврологічна симптоматика може поєднуватися із симптоматикою ураження легень, нирок, шлунка, очей. Пізніше виникають загальномозкові симптоми, набряк дисків зорових нервів. При більш тяжкому клінічному варіанті (менінгоенцефаліт) у пізніх стадіях захворювання можна спостерігати судоми, психічні розлади, порушення свідомості, зниження гостроти зору, диплопію, анізокорію, птоз, первинну атрофію зорового нерва, параліч лицевого нерва. Рідкісним ураженням є утворення у тканині мозку локальної гранульоми — криптококоми, для якої характерні місцеві вогнищеві зміни. У більшості хворих перший епізод криптококового менінгіту закінчується благополучно, але виникають залишкові неврологічні прояви. Діагноз підтверджують за допомогою позитивної мікроскопії або виявлення антигену Cryptococcus neoformans у сироватці крові чи ліквор. Визначення криптококового антигену в сироватці крові слід проводити в усіх пацієнтів із вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією та кількістю CD4 < 100 клітин/мкл.

*Туберкульозний менінгоенцефаліт* розвивається поступово і починається із загальних симптомів інтокси-

кації: адинамії, слабості, підвищеної стомлюваності, сонливості вдень і неспокійного сну вночі, лабільності настрою. Потім з'являються періодичний головний біль, субфебрильна температура тіла (частіше вночі), знижений апетит, безпричинне блювання. Поступово розвиваються незначно виражені оболонні симптоми, які спочатку можуть мати розрізнений характер. Приєднується постійний інтенсивний головний біль, збільшується частота блювання, виникають світлобоязнь, загальна гіперестезія. Часто спостерігають ураження черепних нервів.

*Герпетичний енцефаліт* — одна з найтяжчих форм інфекційного ураження ЦНС. Смертність сягає 40—80 %. Характеризується визначеною вибірковістю ураження: найчастіше в патологічний процес залучаються скроневі й лобові частки, уражується переважно стара кора мозку. Виникнення некрозу настільки характерне й інтенсивне, що багато хто ставить знак рівняння між некротичним і герпетичним енцефалітом. Часто з'являється виражений геморагічний компонент.

Герпетичні ураження ЦНС надзвичайно варіабельні. Клінічна картина може дебютувати гостро у вигляді трьох основних форм:

- менінгоенцефалітної (вогнищевої або дифузної);
- енцефалітної із виникненням неврологічних синдромів (паненцефалітного, псевдотуморозного, стовбурового);
- енцефаломієлітної (оптикомієліт, менінгомієліт).

*Цитомегаловірусна інфекція* у ВІЛ-інфікованих є несприятливим прогностичним критерієм для життя хворого, ознакою останньої клінічної стадії хвороби. ЦМВ-ураження ЦНС мають підгострий тривалий перебіг. Клінічні симптоми спочатку можуть бути транзиторними. Розрізняють кілька клінічних варіантів ЦМВ-інфекції: менінгоенцефаліт, енцефаліт, мієліт, периферична полінейропатія і ретиніт.

*Абсцеси мозку* при ВІЛ-інфекції виникають унаслідок поширення інфекції гематогенним або контактним шляхом. Формування абсцесу головного мозку відбувається у дві стадії. Спочатку вогнище погано відмежоване і в ньому розвивається дифузне запалення із набряком, деструкцією речовини мозку. Поступово утворюється гліозна капсула, що обмежує абсцес, розвивається абсцедивний вогнищевий менінгоенцефаліт.

*Пухлинні ураження* нервової системи представлені насамперед злоякісною лімфомою (онкогенна дія ВІЛ), значно рідше — саркомою Капоші (наслідок імуносупресії). Злоякісна лімфома (син.: неходжкінська лімфома, лімфосаркома) належить до пухлин кровотворної тканини. Лімфосаркоми підрозділяють на пухлини В- і Т-лімфоцитів; 80—85 % лімфосарком мають В-клітинну етіологію.

Іноді розвивається хвороба Ходжкіна чи лімфома Беркітта. Описана злоякісна гліома; за гістологічною структурою це фібрилярна або анапластична астроцитома, або гліобластома.

Діагностика включає проведення КТ, МРТ, ЕЕГ, допплерографії, бактеріологічного і бактеріоскопічного дослідження спинномозкової рідини (специфічне фарбування за Цілем—Нільсеном та ін.), ПЛР у спинномозковій рідині (герпесвірусні інфекції, токсоплазмоз), ІФА з виявленням антитіл до токсоплазм і герпесвірусів.

У разі розвитку ВІЛ-асоційованої нефропатії спостерігається типовий нефротичний синдром. За наявності коінфекції ВІЛ із HCV, HBV, HDV у хворих можливі біохімічні ознаки хронічного гепатиту або цирозу печінки.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, діагностика пізніх клінічних стадій ВІЛ-інфекції (тобто СНІДу) допускається у регіонах, де малодоступна специфічна діагностика ВІЛ-інфекції, без лабораторного підтвердження діагнозу за умови наявності у пацієнтів надійно підтверджених ВІЛ/СНІД-індикаторних хвороб, за відсутності інших причин тяжкого імунодефіциту за 3 міс. до появи індикаторного захворювання (первинний імунодефіцит, тривале систематичне лікування ГКС або інша імуносупресивна чи цитотоксична терапія, канцероматоз).

*ВІЛ-індикаторні хвороби:*

- кандидоз стравоходу, трахеї, бронхів або легень;
- позалегеневий криптококоз;
- криптоспоридіоз із діареєю, яка триває більше ніж 1 міс.;
- цитомегаловірусне ураження різних органів, окрім печінки, селезінки чи лімфатичних вузлів, у хворого віком понад 1 міс.;
- інфекція, зумовлена HSV, що проявляється виразками на шкірі та/або слизових оболонках, які персистують більше ніж 1 міс., а також бронхітом, пневмонією або езофагітом будь-якої тривалості;
- генералізована саркома Капоші у хворих віком до 60 років;
- лімфома (первинна) головного мозку у хворих віком до 60 років;
- лімфоцитна інтерстиційна пневмонія та/або легенева лімфоїдна гіперплазія у дітей віком до 12 років;
- дисемінована інфекція, спричинена атиповими мікобактеріями, із позалегеневою локалізацією або ураження, окрім легень, шкіри, шийних чи прикореневих лімфатичних вузлів;
- пневмоцистна пневмонія;
- прогресивна багатовогнищева лейкоенцефалопатія;
- токсоплазмоз головного мозку.

Іншими захворюваннями, що вказують на велику ймовірність ВІЛ-інфекції, але потребують обов'язкового лабораторного підтвердження, є:

- бактерійні інфекції, поєднані або рецидивні, у дітей віком до 13 років (септицемія, пневмонія, менінгіт, ураження кісток і суглобів, абсцеси, зумовлені гемофільною паличкою, стрептококами); більше двох випадків за 2 роки спостерігання;
- дисемінований позалегеневий кокцидіоїдомікоз;
- енцефалопатія;
- дисемінований позалегеневий гістоплазмоз;
- ізоспороз із діареєю тривалістю більше ніж 1 міс.;
- саркома Капоші у пацієнтів будь-якого віку;
- лімфома (первинна) головного мозку в осіб будь-якого віку;
- інші В-клітинні неходжкінські лімфоми або лімфоми невідомого імунофенотипу;

- дисемінований туберкульоз із ураженням, окрім легень, шкіри, шийних або прикореневих лімфатичних вузлів;
- позалегеневий туберкульоз;
- нетифоїдна сальмонельозна рецидивна септицемія;
- кахексія.

Ураховуючи поліморфізм психоневрологічних розладів, спричинених безпосередньою дією ВІЛ на нервову систему (ВІЛ-енцефалопатія), було запропоновано всю цю групу захворювань позначати терміном "зумовлений ВІЛ-інфекцією комплекс пізнавально-рухових розладів", в якому виділяють 4 варіанти:

1. ВІЛ-асоційована деменція (поєднання порушень пізнавальних і поведінкових функцій із руховими розладами).
2. ВІЛ-асоційована мієлопатія.
3. ВІЛ-асоційовані слабовиражені пізнавально-рухові розлади.
4. Інші ВІЛ-асоційовані ураження нервової системи (прогресивна енцефалопатія у дітей, гострий асептичний менінгіт, множинні неврити, переважно сенсорні полінейропатії, міопатії).

У нашій країні є можливості для проведення специфічної діагностики ВІЛ-інфекції, тому в таких випадках бажано підтвердити клінічний діагноз виявленням РНК або протеїнів ВІЛ. Часте нашарування багатьох ВІЛ-асоційованих хвороб одночасно змінює клінічну картину, от чому при ВІЛ-інфекції потрібно проводити комплексні специфічні дослідження.

## ЛІКУВАННЯ

*Основні напрями лікування опортуністичних інфекцій:*

1. Пневмоцистна інфекція — сульфаметоксазол 25 мг/кг 3 рази на добу + триметоприм 5 мг/кг 3 рази на добу. Тривалість лікування — 21 день.

2. Грибкові ураження: криптококовий менінгіт — індукційна терапія амфотерицином В + флуцитозином (не зареєстрований в Україні) протягом 14 днів, потім консолідаційна терапія флуконазолом протягом 8 тиж.; кандидоз — флуконазол, ністатин, амфотерицин В.

3. Герпесвірусні інфекції: ВПГ1/2 — ацикловір; вітряна віспа й оперізувальний герпес — валацикловір, або фамцикловір, або ацикловір; цитомегаловірусна інфекція — ганцикловір, або фоскарнет (не зареєстрований в Україні), або валганцикловір. Тривалість лікування — 14—21 день.

4. Туберкульоз — ізоніазид, піразинамід, етамбутол, етіонамід, стрептоміцин, рифампіцин, капреоміцин, циклосерин, ломефлоксацин, спарфлоксацин та ін.

5. Атиповий мікобактеріоз — кларитроміцин + етамбутол ± рифабутин, або азитроміцин + етамбутол, рифампіцин + ізоніазид + етамбутол та ін. Тривалість лікування — 12 міс.

6. Токсоплазмоз — піреметамін (не зареєстрований в Україні) + сульфадіазин (не зареєстрований в Україні) + фолінова кислота; альтернативні схеми — сульфаметоксазол + триметоприм; піреметамін (не зареєстрований в Україні) + кліндаміцин + фолінова кислота. Тривалість лікування — 6 тиж.

7. Криптоспоридіоз, ізоспороз — нітазоксанід (не зареєстрований в Україні), або паромоміцин (не зареєстрований в Україні), або сульфаметоксазол + триметоприм. Тривалість лікування — 14 днів. Антипротозойні препарати можна застосовувати додатково до АРТ при тяжкому перебігу, але їх недостатньо для досягнення ерадикації найпростіших без відновлення імунітету.

Після лікування опортуністичних інфекцій і клініко-лабораторного поліпшення стану пацієнтам проводять тривалу вторинну профілактику, або консолідаційну терапію, залежно від рівня CD4 та вірусного навантаження.

Загроза розвитку опортуністичних інфекцій у хворого на ВІЛ-інфекцію корелює зі зменшенням кількості Т-хелперів у крові. Граничним є рівень Т-хелперів 200 клітин/мкл, тому в разі виявлення таких показників проводять первинну профілактику опортуністичних інфекцій, а саме — пневмоцистної інфекції й токсоплазмозу. Для цього призначають сульфаметоксазол + триметоприм 800/160 мг 3 рази на тиждень. У разі зменшення рівня CD4 < 100 клітин/мкл призначають також профілактичне лікування криптококової інфекції флуконазолом у дозі 800 мг на добу протягом 2 тиж., а потім — 400 мг на добу ще 8 тиж. Зменшення рівня CD4 < 50 клітин/мкл у пацієнтів, які не отримують АРТ, або які не досягли на тлі АРТ рівня віремії, що не визначається, є показанням до первинної профілактики атипового мікобактеріозу за допомогою азитроміцину 1000—1250 мг 1 раз на тиждень, або кларитроміцину 500 мг 2 рази на добу, або рифабутину 300 мг на добу.

Радикальне лікування саркоми Капоші неможливе, але АРТ може зумовити значну регресію захворювання. При тяжких поширених формах використовують місцеву терапію, яка включає заморожування рідким азотом, опромінення, хіміотерапію (сульфат вінбластину з лідокаїном). Системну хіміотерапію проводять при легеневій формі й виражених місцевих набряках. При цьому призначають комбінацію трьох препаратів — адріаміцину, блеоміцину, вінкристину.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- ВІЛ-інфекція — повільно прогресуюче антропонозне інфекційне захворювання із гемоконтактним і вертикальним механізмами передачі, що характеризується специфічним ураженням імунної системи з розвитком імунодефіциту, унаслідок чого організм людини стає високосприйнятливим до опортуністичних інфекцій і пухлин, які зрештою призводять до летального наслідку.
- ВІЛ-інфекція від початку пандемії в 1981 р. й дотепер забрала життя понад 35 млн людей, а нині в світі більше ніж 38 млн людей живуть із ВІЛ. У 2020 р. зареєстровано 1,5 млн нових випадків ВІЛ-інфекції і 680 тис. випадків смерті від неї.
- Розрізняють два види ВІЛ, що належать до родини ретровірусів. Їм властивий синтез ДНК за допомогою зворотної транскриптази за кодом дволанцюгової РНК. ВІЛ-1 поширений у всьому світі, а ВІЛ-2 циркулює переважно в Західній Африці. Геном вірусів містить три основних структурних гени і значну кількість білків, що зумовлює сильні мутагенні властивості.

- Це антропоноз, при якому джерелом інфекції є людина в будь-якій стадії інфекційного процесу. У великій кількості вірус міститься в крові, спермі, вагінальному секреті й грудному молоці. Природним шляхом передачі ВІЛ-інфекції є статевий. До інших шляхів належать парентеральний (медичний і немедичний) і вертикальний, який реалізується під час вагітності, пологів і при грудному вигодовуванні.
- Трансмісивна передача ВІЛ неможлива, тому що збудник в організмі кровосисних комах не розмножується. Побутова передача вірусу при звичайному спілкуванні людей не встановлена. ВІЛ не передається через повітря, питну воду і продукти харчування. Шлунковий сік ефективно знешкоджує вірус.
- В основі патогенезу ВІЛ-інфекції лежить розвиток вторинного імунодефіциту, індукованого специфічною дією вірусу на імунну систему людини. Зараження відбувається при тісному контакті з кров'ю та іншими біологічними рідинами, що містять вірус, і потраплянні вірусовмісного матеріалу безпосередньо у кров або на слизові оболонки. Потрапивши в організм людини, збудник здатний інфікувати багато різних типів диференційованих клітин, насамперед CD4-лімфоцити (Т-хелпери).
- Після проникнення геному вірусу інфекційний процес може розвиватися за двома сценаріями — у вигляді латентної тривалої інфекції або у формі прогредієнтного реплікативного процесу; останній відзначається у більшості заражених із послідовним чергуванням клінічних стадій, прояви яких зумовлені прогресивним зменшенням кількості Т-хелперів, аж до тяжкого імунодефіциту, при якому порушуються всі можливі імунні реакції і проявляються різні ВІЛ-асоційовані хвороби.
- Інкубаційний період ВІЛ-інфекції триває від 2—3 тиж. до 1 року.
- Першими проявами ВІЛ-інфекції є гострий ретровірусний синдром і генералізована лімфаденопатія, що персистує. Часто спостерігається субклінічний перебіг гострого періоду. Без лікування патологічний процес характеризується невпинним наростанням клінічних проявів різних ВІЛ-асоційованих хвороб аж до смерті.
- Прогноз при ВІЛ-інфекції несприятливий. Однак останніми роками спостерігається позитивна тенденція, пов'язана із призначенням АРТ, особливо в ранніх стадіях хвороби. Таке лікування запобігає прогресуванню хвороби, зберігаючи стан хронічної повільної інфекції.
- Для специфічної діагностики застосовують ІФА, який є скринінговим тестом для визначення антитіл проти структурних білків й антигенів ВІЛ. Скринінг проводять за допомогою експрес-тестів, які ґрунтуються на методі ІХА з використанням специфічних антигенів і дають змогу встановити наявність антитіл до ВІЛ у крові хворого протягом кількох хвилин в амбулаторних умовах. Тест Western Blot є підтверджуючим, визначає конкретні білки ВІЛ. До підтверджуючих тестів належить і ПЛР, що визначає РНК збудника.
- АРТ є невід'ємним компонентом програми надання комплексної медичної допомоги ВІЛ-інфікованим разом із профілактикою і лікуванням опортуністичних інфекцій, паліативною допомогою. АРТ дає можливість знизити захворюваність і смертність, пов'язану з ВІЛ-інфекцією, шляхом зменшення вірусного навантаження до рівня, який не визначається під час ПЛР, на максимально тривалий час і збільшення кількості CD4-лімфоцитів щонайменше на 50 клітин/мкл за рік до того рівня, коли цей показник значно перевищить 200 клітин/мкл. Натепер існує шість груп препаратів АРТ. Необхідним вважають одномоментне призначення двох або трьох препаратів різних груп, лікування проводять протягом усього життя.
- Основним методом профілактики ВІЛ-інфекції є навчання населення правильній статевій поведінці і правилам безпечного сексу, обмеження кількості статевих партнерів. Як протиепідемічні заходи застосовують обстеження донорів крові, сперми, внутрішніх органів, виявлення джерел інфекції, обстеження вагітних. Також проводять тестування контактних осіб.
- Протиепідемічний режим у стаціонарах й оброблення інструментів для запобігання ВІЛ-зараженню такі само, як і при ВГВ. Постконтактна профілактика окрім неспецифічних заходів включає проведення комбінованої АРТ.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте сучасне визначення ВІЛ-інфекції.
2. Яка актуальність ВІЛ-інфекції на сучасному етапі?
3. Опишіть види вірусу.
4. Назвіть основні характеристики епідеміологічного ланцюга при ВІЛ-інфекції.
5. Які основні ланки патогенезу захворювання?
6. Які клітини уражуються ВІЛ?
7. Наведіть сучасну клінічну класифікацію ВІЛ-інфекції.
8. Укажіть основні прояви ВІЛ-інфекції залежно від клінічної стадії хвороби.
9. Яка послідовність специфічної діагностики ВІЛ-інфекції?
10. Перерахуйте групи препаратів АРТ.
11. Яка стратегічна мета лікування ВІЛ-інфекції препаратами АРТ?
12. Яких заходів уживають для профілактики захворювання?
13. Назвіть методи постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції.
14. Укажіть основні ВІЛ-індикаторні хвороби.
15. Назвіть основні принципи лікування і хіміопрофілактики ВІЛ-індикаторних хвороб.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудником, що спричинює ВІЛ-інфекції, є:**
   A. Представник найпростіших
   B. Вірус
   C. Рикетсія
   D. Спірохета
   E. Пріон
2. **Яке із нижченаведених тверджень не характерне для ВІЛ?**
   A. Це ретровірус
   B. Має зворотну транскриптазу
   C. РНК-вмісний
   D. Стійкий до кип'ятіння
   E. Має глікопротеїни
3. **Концентрація вірусу найвища у:**
   A. Слині
   B. Секреті потових залоз
   C. Крові
   D. Випорожненнях
   E. Сечі
4. **Який механізм передачі ВІЛ-інфекції?**
   A. Гемоконтактний
   B. Фекально-оральний
   C. Повітряно-краплинний
   D. Трансмісивний
   E. Усі відповіді правильні
5. **Джерелом ВІЛ-інфекції є:**
   A. Птахи
   B. Москіти
   C. Велика рогата худоба
   D. Собаки
   E. Людина
6. **ВІЛ-інфекція не передається:**
   A. Статевим шляхом
   B. Під час переливання крові
   C. Через укус постільних клопів
   D. При парентеральному введенні наркотичних речовин
   E. Немовлятам через грудне молоко
7. **ВІЛ безпосередньо не уражує:**
   A. Клітини Лангерганса
   B. Астроцити мозку
   C. Епітеліальні клітини шийки матки
   D. Кардіоміоцити
   E. Т-хелпери
8. **У термінальній стадії ВІЛ-інфекції кількість Т-хелперів в 1 мкл становить:**
   A. 1000 клітин
   B. 800 клітин
   C. 150 клітин
   D. 500 клітин
   E. 300 клітин
9. **Для клінічної картини гострої ВІЛ-інфекції нехарактерною ознакою є:**
   A. Підвищення температури тіла
   B. Первинний афект на шкірі
   C. Фарингіт
   D. Плямистий висип на шкірі
   E. Міалгія
10. **Яка ознака характерна для гострого ретровірусного синдрому?**
    A. Часта діарея
    B. Криптококоз ЦНС
    C. Позалегеневий туберкульоз
    D. Рясний плямистий висип
    E. Себорейний дерматит
11. **Скринінговим дослідженням при ВІЛ-інфекції є:**
    A. ІФА
    B. РНГА
    C. РТГА
    D. Шкірна проба
    E. Мікроскопія мазка крові
12. **Діагноз ВІЛ-інфекції підтверджують за допомогою:**
    A. РНГА
    B. Посіву крові
    C. Мікроскопії мазка крові
    D. Імуноблотингу
    E. Біопроби на мишах
13. **Яка група препаратів не належить до АРТ?**
    A. Нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази
    B. Цитостатики
    C. Інгібітори протеази
    D. Інгібітори інтегрази
    E. CCR5-антагоністи
14. **Для лікування ВІЛ-інфекції за допомогою АРТ слід одночасно застосовувати не менше ніж:**
    A. 2 препарати
    B. 4 препарати

C. 5 препаратів

D. 6 препаратів

E. 3 препарати

**15. Що не можна робити після уколу контамінованою голкою з метою постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції?**

A. Промивати місце уколу

B. Давати крові стекти з рани

C. Видавлювати кров із місця уколу

D. Застосовувати препарати АРТ

E. Накладати суху пов'язку

**16. До ВІЛ-асоційованих хвороб не належить:**

A. Саркома Капоші

B. Нетифоїдна сальмонельозна септицемія

C. Токсоплазмоз ЦНС

D. Криптококовий менінгоенцефаліт

E. Менінгококовий менінгіт

**17. Для лікування герпетичних уражень при ВІЛ-інфекції застосовують:**

A. Етамбутол

B. Ацикловір

C. Флуконазол

D. Сульфаметоксазол/триметоприм

E. Ципрофлоксацин

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

1 – B; 2 – D; 3 – C; 4 – A; 5 – E; 6 – C; 7 – D; 8 – C; 9 – B; 10 – D; 11 – A; 12 – D; 13 – B; 14 – A; 15 – C; 16 – E; 17 – B.

# TORCH-ІНФЕКЦІЇ

TORCH-комплекс (також відомий як TORCHS чи TORCH-інфекції) є абревіатурою перших букв інфекційних хвороб, що передаються від вагітної до плода (тобто перинатальних інфекцій), які можуть призвести до тяжких аномалій розвитку або навіть загибелі плода. Інфекції, що входять до TORCH-комплексу, належать до групи вірусних, бактерійних інфекцій або інфекцій, спричинюваних найпростішими, які часто потрапляють у кровотік плода трансплацентарно за допомогою ворсин хоріона. Вертикальна передача може відбутися у будь-який період вагітності або під час пологів.

Акронім "TORCH-комплекс" пояснюється так:

T — Токсоплазмоз (Toxoplasmosis);

O — Інші інфекції (Other); до них належать ВГВ, інфекції, збудником яких є вірус Коксакі, сифіліс, вітряна віспа, ВІЛ-інфекція та інфекція, спричинювана парвовірусом B19 (у педіатричній практиці відома під назвами "інфекційна еритема", "п'ята хвороба" або синдром "слідів від ляпасів");

R — Краснуха (Rubella);

C — Цитомегаловірусна інфекція (CMV-infection);

H — Захворювання, спричинені вірусом простого герпесу (Herpes simplex infection).

Акронім, що іноді позначається в медичній літературі як TORCHS, крім вищенаведених інфекційних захворювань включає сифіліс (остання літера "S" — Syphilis).

Захворювання цього комплексу проявляються ураженням серця, шкіри, очей і нервової системи; усі його складники можуть призвести до розвитку хоріоретиніту, мікроцефалії і дифузної кальцифікації головного мозку — синдрому Сейбіна—Фельдмана (хоча останній був спочатку описаний як типовий прояв вродженого токсоплазмозу). Симптоми TORCH-комплексу можуть включати гарячку, поганий апетит. Новонароджені часто мають недостатню масу тіла для свого гестаційного віку. На шкірі може з'являтися висип із невеликими червоними або пурпурними плямами через крововиливи у шкіру. Збільшення печінки і селезінки є звичайним проявом, як і жовтяниця. Тим не менше, жовтяниця рідше трапляється при ураженні ВГВ, тому що в новонародженого імунна система не розвинена достатньою, щоб відповісти на цю інфекцію притаманним дорослим імунним цитолізом. Складові TORCH-комплексу можуть спричинювати порушення слуху, проблеми із зором, розумову відсталість, аутизм і навіть смерть. Досить часто перебіг цих інфекцій може бути легким із невеликою кількістю або й відсутністю симптомів.

Якщо під час огляду новонародженого виникає підозра розвитку TORCH-комплексу, потрібно провести дослідження крові, сечі і спинномозкової рідини на наявність інфекцій, перерахованих вище. Діагноз можна підтвердити виділенням того чи іншого специфічного патогену чи патогенів або виявленням підвищеного рівня антитіл класу IgM проти того чи іншого збудника або збудників.

Деякі із TORCH-інфекцій (токсоплазмоз, сифіліс) можна ефективно лікувати за допомогою етіотропних засобів, якщо у матері ці інфекції діагностовані на початку вагітності. Для багатьох із вірусних інфекцій TORCH-комплексу ефективне лікування не розроблено, але краснухи і вітряної віспи можна уникнути шляхом вакцинації матері до вагітності. Якщо у матері є клінічні ознаки активації простого герпесу, то кесарів розтин може запобігти зараженню цією інфекцією новонародженого. Кожній інфекції, що входить до TORCH-комплексу, властивий різний прогноз, але при розгорнутому симптомокомплексі він несприятливий.

## ТОКСОПЛАЗМОЗ

Токсоплазмоз — зоонозне протозойне захворювання із групи TORCH-інфекцій, спричинюване внутрішньоклітинним паразитом Toxoplasma gondii, яке в разі маніфестного перебігу характеризується поліморфізмом клінічних проявів із переважним ураженням нервової, лімфатичної систем, очей, скелетних м'язів і міокарда.

Актуальність проблеми токсоплазмозу зумовлена високою сприйнятливістю людини до зараження токсоплазмами, значним поширенням інвазії серед населення земної кулі (20—30 %), належністю хвороби до TORCH-комплексу, розвитком тяжких маніфестних форм у пацієнтів з імуносупресією, неможливістю досягти санації макроорганізму за допомогою відомих на сьогодні препаратів, тому що вони не діють на цисти — основну форму існування токсоплазм в організмі людини, обмеженістю сучасних методів підтвердження зв'язку наявності в організмі людини токсоплазм із клінічними проявами. Існує понад 20 методів специфічних досліджень при токсоплазмозі, але жоден із них не задовольняє повністю потреб медицини.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудник токсоплазмозу належить до роду Toxoplasma, родини Eimeriidae, підцарства Protozoa. Це умовно-патогенний внутрішньоклітинний паразит, який існує в трьох формах: тахізоїти (трофозоїти), брадизоїти (цисти) і спорозоїти (ооцисти).

***Тахізоїти*** нагадують за формою півмісяць, а при фарбуванні за Романовським—Гімзою цитоплазма набуває блакитно-сірого, а ядро — червоно-фіолетового забарвлення. Тип руху — ковзний. Розмножуються

внутрішньоклітинно шляхом поздовжнього поділу і внутрішнього пупкування в організмі ссавців, у тому числі й людини, і птахів, утворюючи псевдоцисти (скупчення по 8—16 паразитів усередині клітини), які з'являються в тканинах у гостру стадію. Тахізоїти високочутливі до термічних, фізичних і хімічних агентів.

***Брадизоїти*** існують у вигляді справжніх цист ланцетоподібної форми (мають власну оболонку, всередині якої містяться кілька тисяч брадизоїтів), можуть перебувати в будь-якому органі, але найчастіше у скелетних м'язах, печінці, міокарді, ЦНС, зумовлюючи хронічний перебіг інфекції. Цисти стійкі до впливу різних агентів, у тому числі хіміопрепаратів.

***Спорозоїти*** (ооцисти) мають овальну форму, утворюються лише в клітинах слизової оболонки кишок представників родини котячих, виводяться із випорожненнями назовні. Ооцисти є найстійкішими до впливу чинників навколишнього середовища, при цьому вони здатні зберігати життєздатність та інвазивність протягом 1,5—2 років через споруляцію, яка відбувається впродовж 1—5 днів після виходу з організму котячих. Унаслідок цього ооцисти містять по 2 спороцисти, кожна з них має 4 спорозоїти.

Життєвий цикл збудника проходить зі зміною двох стадій: безстатевої (шизогонія) – у клітинах різних тканин багатьох проміжних хазяїнів (ссавців, птахів, людини) та статевої (гаметогонія) — виключно в епітелії кишок основного хазяїна (представників родини котячих).

При *безстатевій стадії* проміжний хазяїн заковтує спорульовані ооцисти паразита, які містять спорозоїтів, або цисти, що містять брадизоїтів. Під дією кислого вмісту шлунка оболонка ооцист і цист швидко руйнується. Спорозоїти і брадизоїти, що вийшли з них, занурюються в епітелій тонкої кишки і перетворюються на ендозоїтів — форми паразита, які швидко діляться й здатні розмножуватися у будь-яких клітинах ссавців, окрім еритроцитів. Паразит прикріплюється до клітини і проникає в неї, утворюючи паразитофорну вакуолю, усередині якої ділиться. Розмноження триває доти, доки кількість ендозоїтів не перевищить можливості клітини — урешті-решт вона лопається, а паразити проникають у сусідні клітини. Більшість ендозоїтів гинуть завдяки гуморальній і клітинній імунній відповіді. Через 7—10 діб після дисемінації інфекції в тканинах утворюються цисти, що містять безліч брадизоїтів. Цисти можуть зберігатися до кінця життя проміжного хазяїна. На цьому безстатева стадія циклу розвитку паразиту завершується.

*Статева стадія* перебігає в організмі представників родини котячих і характеризується утворенням ооцист. Від проміжного хазяїна (птахи та гризуни, які слугують здобиччю для кішок) цисти потрапляють в організм основного хазяїна. Брадизоїти прикріплюються до слизового епітелію кишок і проходять там кілька проміжних стадій розвитку. Процес закінчується утворенням гамет. Після злиття гамет утворюється зигота, оточена міцною оболонкою, яка виділяється з випорожненнями у вигляді неспорульованої ооцисти. Ця форма паразита для людини безпечна. Але через певний час перебування у навколишньому середовищі вона стає спорульованою. Коли спорульовані ооцисти заковтує проміжний хазяїн, цикл починається спочатку.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Токсоплазмоз — убіквітарний зооноз. Основним джерелом інфекції є свійські та дикі ссавці. Хвора людина при будь-якій формі токсоплазмозу не заразна для оточення. Винятком є лише вагітна, хвора на гострий токсоплазмоз, яка може внутрішньоутробно інфікувати плід, і в деяких випадках — донори крові й тканин.

Існують такі механізми зараження токсоплазмозом:

— пероральний (97 % усіх випадків зараження; під час споживання сирих продуктів, вироблених із м'яса великої та малої рогатої худоби. Факторами передачі можуть бути брудні руки, продукти харчування, вода, посуд, контаміновані ооцистами);

— контактний (1 % усіх випадків зараження; при ушкодженні шкіри або слизових оболонок і внесенні до рани спорульованих ооцист);

— вертикальний (1 % усіх випадків зараження; у разі виникнення паразитемії під час вагітності);

— ятрогенний (1 % усіх випадків зараження; реалізується при переливанні крові й трансплантації органів).

Інфікованість токсоплазмами значно поширена в усіх країнах земної кулі і варіює від 5—10 до 50—80 % залежно від віку, національних особливостей, санітарно-гігієнічного рівня населення. Жінки інфікуються в 2—3 рази частіше, ніж чоловіки. Сприйнятливість до токсоплазмозу висока.

Імунітет при токсоплазмозі нестерильний, інфекційний. Імунний стан зберігається за наявності в організмі збудника, частіше за все у вигляді цист. Антигенні метаболіти, що їх продукують цисти, підтримують певний рівень гуморального імунітету, а також зумовлюють розвиток гіперчутливості сповільненого типу.

## ПАТОГЕНЕЗ

Із місця проникнення (переважно через травний канал) токсоплазми з током лімфи потрапляють у регіонарні лімфатичні вузли, де вони розмножуються й спричинюють розвиток лімфаденіту. Потім паразити у великій кількості надходять у кров і розносяться по всьому організму, призводячи до ураження ЦНС, печінки, селезінки, лімфатичних вузлів, скелетних м'язів, міокарда, очей. Унаслідок розмноження паразитів руйнуються заражені клітини. Навколо вогнищ некрозу і скупчення токсоплазм утворюються специфічні гранульоми. У результаті життєдіяльності паразита і виділення антигенів відбуваються алергійна перебудова організму за типом реакцій гіперчутливості сповільненого типу і синтез специфічних антитіл. Наявність антитіл запобігає новому зараженню навіть високовірулентними штамами токсоплазм і зумовлює латентний перебіг токсоплазмозу у більшості інвазованих осіб. У деяких випадках виникають тромбоваскуліти з вогнищами асептичного некрозу. При розсмоктуванні останніх утворюються множинні порожнини — кісти. Спостерігають звапнування вогнищ запалення з утворенням розсіяних кальцифікатів.

У разі тяжких набутих форм токсоплазмозу виявляють анемію, крововиливи в серозні оболонки, дилатацію порожнин серця, набряк легень, некротичні вогнища в печінці, селезінці, набухання лімфатичних вузлів, повнокров'я головного мозку.

У хворих із нормальним імунітетом розвиток інфекції стримують гуморальна і клітинна імунні відповіді. Знищення ендозоїтів відбувається за допомогою кількох механізмів — утворення антипаразитарних антитіл, активація макрофагів, синтез α-інтерферону і стимуляція цитотоксичних Т-лімфоцитів із рецепторами CD8+. Ці антигеноспецифічні лімфоцити знищують як позаклітинні форми паразитів, так і уражені токсоплазмами клітини. У хворих з ослабленим імунітетом рецидиви токсоплазмозу, імовірно, зумовлені виходом брадизоїтів із цист і швидким перетворенням їх на ендозоїти безпосередньо в ЦНС.

У міру знищення ендозоїтів у тканинах (зазвичай у ЦНС і сітківці очей) починають утворюватися цисти. Захворювання із гострої фази переходить у хронічну, а частіше — у хронічну з бактеріоносійством. Механізми, які протидіють розвитку інфекції, не спрацьовують при імунодефіциті й під час внутрішньоутробного розвитку.

При вродженому токсоплазмозі відбувається недорозвинення великих півкуль головного мозку. Ураження епендими, виникнення спайок у шлуночках мозку й облітерація субарахноїдальних просторів призводять до розвитку гідроцефалії. При пізній фетопатії в корі великого мозку, підкірковій ділянці й стовбурі з'являються вогнища некрозу і кальцифікації. Характерним є продуктивне запалення речовини головного мозку та його оболон, тобто розвивається менінгоенцефаліт. Вогнища некробіозу виникають у сітківці очей з утворенням гранульом у судинному тракті (продуктивно-некротичний ендофтальміт).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у розділі I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Протозойні хвороби" під кодом B58 виділяють токсоплазмоз. Також вирізняють такі клінічні форми:

B58.0 Токсоплазмозна окулопатія (токсоплазмозний хоріоретиніт)
B58.1 Токсоплазмозний гепатит
B58.2 Токсоплазмозний менінгоенцефаліт
B58.3 Легеневий токсоплазмоз
B58.8 Токсоплазмоз з ураженням інших органів (токсоплазмозний міокардит, міозит)
B58.9 Токсоплазмоз, неуточнений

Окремо в розділі XVI "Деякі стани, що виникають у перинатальному періоді", блоці "Інші вроджені інфекційні та паразитарні хвороби" виділяють:

P37.1 Вроджений токсоплазмоз

*Залежно від клінічних проявів* більшість фахівців розрізняють:

1. Набутий токсоплазмоз (до 99 % усіх випадків зараження T. gondii, зазвичай має безсимптомний перебіг).

2. Вроджений токсоплазмоз.

*За характером перебігу* маніфестного токсоплазмозу виділяють:

1. Гострий токсоплазмоз (до 0,01 % інфікованих).

2. Хронічний токсоплазмоз (1—5 %); має схильність до рецидивів і загострень.

***Набутий токсоплазмоз.*** У разі *гострого перебігу* інкубаційний період триває від кількох днів до кількох тижнів.

Загальними симптомами інтоксикації є загальна слабість, головний біль, нездужання, підвищення температури тіла, міалгія, артралгія. Унаслідок порушення імунного статусу може відбуватися генералізація токсоплазмозу — підвищення температури тіла до 39—40 °C, збільшення лімфатичних вузлів, печінки з можливим ураженням інших органів, систем.

У разі мононуклеозоподібного перебігу спостерігають виражене збільшення шийних, потиличних, пахвинних і пахвових лімфатичних вузлів, лімфомоноцитоз, незначну еозинофілію, тривалий субфебрилітет.

Провідними симптомами екзантемного перебігу є папульозний висип, збільшення лімфатичних вузлів, підвищення температури тіла, ознаки міокардиту, ендокардиту, енцефаліту (частіше у дітей і осіб похилого віку).

У разі гастроентероколітного перебігу розвиваються незначні диспепсичні симптоми, мезаденіт, рідше гепатит; також характерні підвищення температури тіла, збільшення печінки і лімфатичних вузлів.

Менінгоенцефалітний перебіг проявляється вираженим серозним менінгітом й ознаками ураження речовини мозку.

Можливе переважання симптомів міокардиту, міокардитичного кардіосклерозу без розвитку вади серця. При ураженні очей (хоріоретиніт, увеїт) може розвинутися сліпота.

*Хронічний перебіг* має три основні варіанти. Найчастіше спостерігають лише наростання титру антитіл у динаміці, без клінічних проявів (абортивний варіант).

Неспецифічний варіант проявляється головним болем, помірним нездужанням, збільшенням лімфатичних вузлів, стійким субфебрилітетом, випадінням волосся.

Для клінічно вираженого варіанту характерний поліморфізм проявів з боку всіх органів і систем. У більшості таких хворих виявляють лімфаденопатію, міозити, артралгії, міокардит чи міокардіодистрофію. Можливі пневмоніт, гастрит, ентероколіт, ураження жовчних шляхів і жіночої статевої системи (порушення менструального циклу, сальпінгоофорит, ендометрит, безпліддя). Важливу роль відіграє ураження нервової системи: головного мозку, його оболон, гіпоталамуса, периферичних нервів. Виявляють менінгоенцефаліт, енцефаліт, ураження судин, вегетативні й психічні розлади, судомний синдром. При ураженні очей можливі патологічні зміни в усіх оболонках, виникають ушкодження зорового нерва, зовнішніх м'язів очного яблука. У поєднанні із хоріоретинітом та іншими проявами іноді відзначають кератосклерит чи кератоувеїт.

В осіб з імунодефіцитними станами латентний перебіг чи нове зараження переходить у генералізований процес з ураженням головного мозку, міокарда, легень та інших органів і тканин. Латентний токсоплазмоз у ВІЛ-інфікованих активується, якщо вміст лімфоцитів із рецепторами CD4+ у крові менший за

0,1 $\cdot 10^9$ клітин/м$^3$. При цьому дисемінований процес розвивається у 25—50 % хворих, які мають специфічні антитіла. Частіше за все уражується ЦНС — виникає тяжкий некротичний енцефаліт. У різних країнах мозкову локалізацію токсоплазмозу виявляють у 3—40 % хворих на СНІД. У клінічній картині переважають симптоми вогнищевого енцефаліту, що свідчать про ураження півкуль великого мозку, мозочка чи стовбура (геміпарез, афазія, дезорієнтація, геміанопсія, судомний синдром та ін.), які часто поєднуються з енцефалопатією. Позамозкова локалізація токсоплазмозу при СНІДі характеризується переважно ураженням очей (50 %), яке проявляється вогнищевим некротичним хоріоретинітом без запальної реакції; можуть залучатися й інші органи (серце, легені, лімфатичні вузли, кістковий мозок, печінка, підшлункова залоза, сечова і статева системи).

Особливістю токсоплазмозу у вагітних є переважно безсимптомний перебіг, тому діагностувати первинне інфікування або загострення хронічного токсоплазмозу можна лише на підставі результатів лабораторних досліджень, проведених у динаміці. За сучасними уявленнями, внутрішньоутробне зараження плода відбувається трансплацентарно від матері, хворої з активною формою токсоплазмозу, у разі гострого розвитку інфекції або інфікування протягом 6 міс. перед початком вагітності. Первинне інфікування вагітних може закінчитися самовільним викиднем, передчасними пологами, мертвонародженням, народженням живої інфікованої дитини. Розвиток ***вродженого токсоплазмозу*** можливий лише при первинному зараженні токсоплазмами під час вагітності, його частота становить 1 випадок на 1000—3500 дітей, які народилися живими.

*Залежно від часу інфікування* плода розрізняють:

1. Хронічний перебіг (найнебезпечніший, зараження відбувається в I триместрі вагітності), який характеризується вадами розвитку мозку — атрофія, гідроцефалія, деформація шлуночків мозку, ока — анофтальмія, колобома, атрофія сітківки; можливі вади розвитку інших органів.

2. Підгострий перебіг (інфікування у II триместрі), що проявляється активним енцефалітом, менінгоенцефалітом у поєднанні з ураженням очей у вигляді вогнищевих некрозів і запалення сітківки — хоріоретиніту, увеїту.

3. Гострий перебіг (інфікування у III триместрі), за якого підвищується температура тіла, виникають плямисто-папульозний висип, жовтяниця, гепатоспленомегалія, анемія, міокардит, пневмонія, ураження кишок.

У деяких випадках гострота процесу вщухає; у хворих спостерігають загальні симптоми інтоксикації, які періодично посилюються, ознаки ураження ЦНС й органа зору (затримка психомоторного розвитку, парези, паралічі, епілептиформні напади, хоріоретиніт). За відсутності ознак тривалого інвазивного процесу можуть зберігатися стійкі необоротні зміни (мікроцефалія, кальцинати в головному мозку, часткова атрофія зорових нервів, хоріоретинальні рубці), які слід трактувати як залишкові симптоми.

У дітей віком 10—12 років можливий гострий перебіг із субклінічними проявами. У цих випадках також виявляють затримку фізичного і психічного розвитку, епілептиформні напади, ендокринні розлади, хоріоретиніт.

## УСКЛАДНЕННЯ

При набутому токсоплазмозі характерні кардіосклероз із розвитком ССН, наслідки енцефаліту, крововиливи у речовину мозку, приєднання вторинної інфекції, при вродженому — затримка фізичного і психічного розвитку, парези, паралічі, сліпота, глухота. При розвитку набутого токсоплазмозу на тлі імунодефіциту й у разі тяжкого вродженого токсоплазмозу прогноз для життя вкрай несприятливий.

## ДІАГНОСТИКА

Результати загальнолабораторних досліджень відповідають конкретній клінічній ситуації і не мають характерних саме для токсоплазмозу змін. Інструментальні методи використовують для виявлення неспецифічних, але характерних для токсоплазмозу ознак (КТ, МРТ головного мозку, у тому числі із контрастуванням судин, УЗД, ЕКГ, офтальмоскопія).

*Специфічна діагностика*. Показаннями до обстеження на токсоплазмоз є:

- вагітність, підозра на вроджений токсоплазмоз (але перше обстеження доцільно проводити на етапі планування сім'ї);
- стійке невиношування вагітності, безпліддя;
- тривале (понад 3 тиж.) підвищення температури тіла до субфебрильних цифр невстановленого походження;
- збільшення периферичних лімфатичних вузлів (шийних, потиличних, пахвових, ліктьових), якщо воно не може бути пояснене іншими причинами;
- повільне прогресування нейроінфекції у поєднанні з лімфаденітом, збільшенням печінки, селезінки, приєднанням ураження органа зору і міокардиту із 3-го тижня захворювання;
- ураження ока (хоріоретиніт), які супроводжуються субфебрилітетом, збільшенням лімфатичних вузлів, печінки, селезінки, болем у м'язах і суглобах.

Звичайно, перелік ситуацій, коли показане обстеження на токсоплазмоз, не вичерпується наведеним вище. Важливо пам'ятати про існування такої патології, своєчасно провести дослідження.

Поліморфізм клінічних проявів як набутого, так і вродженого токсоплазмозу, відсутність патогномонічних симптомів зумовлюють необхідність ретельного підтвердження діагнозу з використанням специфічних методів лабораторних досліджень.

Переважна більшість спеціалістів визнають, що жоден окремо взятий метод дослідження не може повністю вирішити проблему діагностики токсоплазмозу. У нормі токсоплазми можна виявити у 30 % клінічно здорових осіб. Через це (з огляду на багаторічну персистенцію збудника) виявлення IgG до токсоплазм у будь-яких концентраціях є лише констатацією факту наявності T. gondii в організмі обстежуваного.

Виділяють такі методи специфічної діагностики:

- паразитологічний метод — виявлення збудника під час мікроскопії мазків крові, спинномозкової рідини, навколоплідних вод, плаценти, абор-

тивного матеріалу, померлих плода чи дитини. Проте існує низка недоліків, які істотно знижують його цінність і, відповідно, обмежують застосування на практиці. Більше значення має виявлення трофозоїтів, розташованих позаклітинно, що свідчить про активне розмноження збудника;
- серологічні методи, які дають змогу підтвердити наявність специфічних антитіл у сироватці крові, спинномозковій рідині, навколоплідних водах. Найбільш достовірним і специфічним вважають ІФА, який уможливлює не лише виявлення антитіл до токсоплазм різних класів, а й визначення їх концентрації;
- ПЛР — виявлення ДНК токсоплазм у матеріалі, узятому у хворого (амніотична рідина, пуповинна кров, спинномозкова рідина);
- біопсія лімфатичних вузлів і біопроба на тваринах (ці методи зрідка застосовують у розвинених країнах).

У хворих із нормальним імунітетом виявлення IgM та наростання його титру через 3 тиж. у сироватці крові свідчить про гострий перебіг набутого токсоплазмозу. Наростання титру IgG без підвищення концентрації IgM вказує на хронічний перебіг токсоплазмозу. У ВІЛ-інфікованих основою для ймовірного діагнозу токсоплазмозу слугує виявлення IgG в сироватці і характерних змін під час КТ і МРТ голови. Спроби визначити рівень IgM чи наростання титру IgG у цьому випадку безпідставні. Підтвердженням діагнозу є виявлення антитіл за допомогою ІФА, а також ДНК паразита за допомогою ПЛР у спинномозковій рідині.

Для пренатальної діагностики вродженого токсоплазмозу використовують кордоцентез й амніоцентез із подальшим визначенням IgM і проведенням біопроби на мишах. Також за допомогою ПЛР виявляють ген B1 паразита в навколоплідних водах. У новонароджених серодіагностика ґрунтується на збереганні IgG протягом тривалого часу і виявленні IgM через тиждень після народження. Титр IgG оцінюють кожні 2 міс. Наростання титру IgM після першого тижня життя свідчить про гострий перебіг токсоплазмозу. Однак до 25 % новонароджених залишаються серонегативними і не мають відхилень під час огляду, тому для встановлення діагнозу необхідні КТ, МРТ, офтальмологічне обстеження, специфічні дослідження спинномозкової рідини.

Критерії, які дають змогу виключити діагноз токсоплазмозу:

1. Негативні серологічні реакції (відсутність специфічних антитіл до T. gondii класів IgM, IgG за допомогою ІФА) на тлі помірного імунодефіциту.

2. Негативні серологічні реакції, виконані з інтервалом 2—3 тиж., навіть за наявності деяких підозрілих на токсоплазмоз клінічних ознак, роблять діагноз токсоплазмозу вкрай маловірогідним.

Виявлення специфічних IgG до T. gondii без клінічних проявів токсоплазмозу не може слугувати підставою для діагностики маніфестних форм хвороби і призначення етіотропної терапії.

## ЛІКУВАННЯ

Протипаразитарне лікування безперечно показане при маніфестному гострому перебігу токсоплазмозу, хронічному перебігу токсоплазмозу (у стадії загострення), набутому токсоплазмозі за наявності хоріоретиніту, невиношування вагітності, безпліддя.

Для лікування токсоплазмозу в імунокомпетентних осіб за відсутності вагітності призначають такий 6-тижневий курс лікування:

— піреметамін (не зареєстрований в Україні) – навантажувальна доза 100 мг перорально з подальшим прийманням 25–50 мг/добу) + сульфадіазин (не зареєстрований в Україні) – 2—4 г/добу, розділених на 4 приймання), АБО кліндаміцин 300 мг перорально 4 рази на день;

— фолінова кислота (10–25 мг/добу) слід призначати всім пацієнтам для запобігання гематологічній токсичності піриметаміну.

Альтернативна схема — сульфаметоксазол (50 мг/кг/добу) + триметоприм (10 мг/кг/добу) впродовж 4 тиж.

Протягом усієї етіотропної терапії призначають десенсибілізувальні й симптоматичні засоби.

Для лікування осіб з імунодефіцитом за відсутності вагітності та при ВІЛ-інфекції призначають ті самі препарати впродовж 6 тиж.: піриметамін 200 мг перорально з подальшим прийманням 50–75 мг/добу + фолінова кислота 10 мг/день + сульфадіазин 4–8 г/добу. Надалі рекомендується пожиттєва профілактика рецидивів.

Лікування гострого токсоплазмозу у вагітних протягом перших 18 тиж. полягає у призначенні спіраміцину по 1 г перорально кожні 8 год. Приймання спіраміцину продовжується доки, поки інфекція плода не буде підтверджена або виключена на 18-му тижні вагітності шляхом тестування амніотичної рідини за допомогою ПЛР. Якщо передача не відбулася, приймання спіраміцину може бути продовжене до пологів.

Якщо результат аналізу навколоплідних вод на T. gondii позитивний або мати інфікується після 18 тиж., рекомендовано 3-тижневий курс піриметаміну (50 мг/добу) та сульфадіазину (3 г/добу за 2—3 приймання), чергуючи з 3-тижневим курсом спіраміцину 1 г 3 раз на добу, АБО піриметамін (25 мг/добу) та сульфадіазин (4 г/добу), розділені на 2 або 4 приймання до пологів + фолінова кислота 10—25 мг/добу для запобігання гематологічній токсичності піриметаміну.

Хворі на латентний хронічний токсоплазмоз не потребують специфічного антипротозойного лікування; їм показана традиційна терапія супутніх захворювань.

Лікування в період загострення токсоплазмозу має бути комплексним. Довготривала антипротозойна терапія патогенетично не обґрунтована. Лікування супутніх захворювань, санацію вогнищ хронічної інфекції, які негативно впливають на стан імунної системи, бажано проводити до призначення антипротозойних препаратів.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Неспецифічна профілактика* токсоплазмозу включає ретельну термічну обробку продуктів харчування, особливо м'ясних продуктів і молока, дотримання

правил особистої гігієни, запобігання забрудненню місць перебування та ігор дітей екскрементами котів.

Основними заходами профілактики вродженого токсоплазмозу є своєчасне обстеження жінок репродуктивного віку і вагітних у жіночих консультаціях. Також необхідне скринінгове обстеження донорів, особливо донорів органів: визначення IgG і IgM до T. gondii. У випадку інвазування реципієнта під час трансплантації призначають профілактичну терапію впродовж не менше ніж 6 тиж.

Профілактика ускладнень у ВІЛ-позитивних пацієнтів: при зниженні рівня CD4+ < 200 клітин/мм$^3$ рекомендовано профілактичне призначення антитоксоплазмових препаратів до стабілізації рівня CD4+. Специфічну профілактику не розроблено.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Токсоплазмоз — зоонозне протозойне захворювання із групи TORCH-інфекцій, спричинюване внутрішньоклітинним паразитом Toxoplasma gondii, яке в разі маніфестного перебігу характеризується поліморфізмом клінічних проявів із переважним ураженням нервової, лімфатичної систем, очей, скелетних м'язів і міокарда.
- Актуальність проблеми токсоплазмозу зумовлена високою сприйнятливістю людини до зараження токсоплазмами, значним поширенням інвазії серед населення земної кулі, належністю хвороби до TORCH-комплексу, розвитком тяжких маніфестних форм у пацієнтів з імуносупресією, неможливістю досягти повної санації макроорганізму за допомогою відомих на сьогодні препаратів, обмеженістю сучасних методів підтвердження зв'язку наявності в організмі людини токсоплазм із клінічними проявами.
- Toxoplasma gondii — умовно-патогенний внутрішньоклітинний протозойний паразит, який існує в трьох формах: тахізоїти (трофозоїти), брадизоїти (цисти) і спорозоїти (ооцисти). Життєвий цикл збудника проходить зі зміною двох стадій: *безстатевої (шизогонія)* — у клітинах різних тканин багатьох проміжних хазяїнів (ссавців, птахів, людини) і *статевої (гаметогонія)* — виключно в епітелії кишок основного хазяїна (представників родини котячих).
- Токсоплазмоз — убіквітарний зооноз. Основним джерелом інфекції для людини є свійські та дикі ссавці. Існують такі механізми зараження токсоплазмозом: пероральний (97 % усіх випадків зараження; під час споживання сирих продуктів, вироблених із м'яса великої та малої рогатої худоби), контактний, вертикальний, ятрогенний (реалізується при переливанні крові й трансплантації органів). Сприйнятливість до токсоплазмозу висока. Імунітет нестерильний, інфекційний.
- Захворювання спричиняє ураження ЦНС, печінки, селезінки, лімфатичних вузлів, скелетних м'язів, міокарда, органа зору. Унаслідок розмноження паразитів руйнуються заражені клітини. Навколо вогнищ некрозу і скупчення токсоплазм утворюються специфічні гранульоми. У результаті життєдіяльності паразита і виділення антигенів відбуваються алергійна перебудова організму за типом реакцій гіперчутливості сповільненого типу і синтез специфічних антитіл.
- Залежно від клінічних проявів виділяють набутий і вроджений токсоплазмоз. Набутий токсоплазмоз в осіб із нормальною імунною відповіддю здебільшого перебігає в латентній формі. При маніфестних випадках в осіб з імунодефіцитом виникають гарячка, інтоксикація, ураження ЦНС, печінки, селезінки, лімфатичних вузлів, скелетних м'язів, міокарда, органа зору.
- При вродженому токсоплазмозі характерні ураження органів зору і слуху, затримка розумової діяльності, дифузна кальцифікація головного мозку.
- До провідних методів специфічної діагностики належать ІФА і ПЛР, результати яких оцінюють у комплексі із клінічними проявами, результатами інструментальних досліджень. В осіб з імунодефіцитом метод ПЛР є основним. Виявлення специфічних IgG до T. gondii без клінічних симптомів токсоплазмозу не може слугувати підставою для діагностики маніфестних форм хвороби і призначення етіотропної терапії. З огляду на багаторічну персистенцію збудника виявлення IgG до токсоплазм у будь-яких концентраціях є лише констатацією факту наявності T. gondii в організмі обстежуваного.
- Для лікування імунокомпетентних та осіб з імунодефіцитом за відсутності вагітності призначають піреметамін, сульфадіазин, фолінову кислоту або сульфаметоксазол/триметоприм. Для лікування вагітних застосовують спіраміцин впродовж перших 18 тиж. вагітності та піреметамін, сульфадіазин, фолінову кислоту після 18 тиж. вагітності після підтвердження інфікування плода.
- Профілактика токсоплазмозу ґрунтується на неспецифічних заходах. Вакцину не розроблено.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення токсоплазмозу.
2. Яка сучасна актуальність інвазії?
3. Схарактеризуйте життєвий цикл T. gondii.
4. Які шляхи зараження токсоплазмозом?
5. Назвіть зміни у внутрішніх органах при токсоплазмозі.

6. Перерахуйте клінічні прояви гострого набутого токсоплазмозу.
7. Укажіть клінічні прояви хронічного набутого токсоплазмозу.
8. Назвіть клінічні прояви вродженого токсоплазмозу.
9. Перерахуйте методи специфічної діагностики токсоплазмової інфекції, показання до обстеження.
10. Укажіть принципи лікування та профілактики токсоплазмозу.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. В імунокомпетентних осіб токсоплазмоз частіше характеризується:**

A. Ураженням очей
B. Ураженням нервової системи
C. Ураженням міокарда
D. Безсимптомним перебігом
E. Маніфестним перебігом

**2. В яких формах T. gondii існує в організмі людини?**

A. Тахізоїтів
B. Тахізоїтів, спорозоїтів
C. Тахізоїтів, брадизоїтів
D. Брадизоїтів, спорозоїтів
E. Брадизоїтів

**3. Токсоплазмоз — це:**

A. Антропоноз
B. Повітряно-краплинна інфекція
C. Зооноз
D. Сапроноз
E. Трансмісивна інфекція

**4. Найчастішим механізмом зараження токсоплазмозом у людини є:**

A. Пероральний
B. Контактний
C. Вертикальний
D. Ятрогенний
E. Трансмісивний

**5. Статевий цикл розвитку токсоплазм відбувається в організмі:**

A. Людини
B. Собаки
C. Птахів
D. Великої рогатої худоби
E. Котів

**6. До найхарактерніших уражень очей при набутому токсоплазмозі належить:**

A. Хоріоретиніт
B. Увеїт
C. Кератит
D. Іридоцикліт
E. Кон'юнктивіт

**7. Провідною ознакою вродженого токсоплазмозу є:**

A. Вроджена вада серця
B. Недостатнє розвинення нирок
C. Церебральна дифузна кальцифікація
D. Фіброзивний альвеоліт
E. Шаблеподібні гомілки

**8. Який метод специфічної діагностики токсоплазмозу найкраще застосовувати в імунокомпетентних осіб?**

A. РНГА
B. ІФА
C. Паразитологічний метод
D. ПЛР
E. Реакцію Сейбіна—Фельдмана

**9. В осіб з імунодефіцитом остаточним підтвердженням ураження нервової системи токсоплазмами є:**

A. Зміни під час КТ головного мозку
B. Зміни під час МРТ головного мозку
C. Наростання титру IgM у крові
D. Виявлення антитіл і ДНК паразита у спинномозковій рідині
E. Наростання титру IgG у крові

**10. Щеплення для запобігання токсоплазмозу:**

A. Проводять жінкам репродуктивного віку
B. Не розроблене
C. Проводять особам з імуносупресією
D. Проводять дітям
E. Проводять тим, хто працює з котами

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** — D; **2** — C; **3** — C; **4** — A; **5** — E; **6** — A; **7** — C; **8** — B; **9** — D; **10** — B.

# ХВОРОБИ ІЗ ТРАНСМІСИВНИМ МЕХАНІЗМОМ ПЕРЕДАЧІ

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Це такі хвороби, при яких джерело інфекції без ефективного переносника, як правило, не становить загрози (за певними винятками). Для передачі інфекції потрібний живий переносник (комаха), в організмі якого часто відбувається певний цикл розвитку збудника. До переносників трансмісивних інфекцій належать кліщі, москіти, мошки, комарі, сліпні, мокреці, блохи, воші, клопи тощо.

### КЛАСИФІКАЦІЯ

Трансмісивні інфекції поділяють на:

1. **Арбовірусні хвороби:**

а) вірусні енцефаліти (кліщовий, японський та ін.);

б) геморагічні гарячки (Ласса, Марбург, Ебола, жовта та ін.);

в) системні гарячки (денге, паппатачі та ін.).

2. **Рикетсіози** (висипний тиф епідемічний, марсельська гарячка та ін.).

3. **Спірохетози** (хвороба Лайма, поворотні тифи та ін.).

4. **Захворювання, спричинені найпростішими** (малярія, лейшманіози та ін.).

5. **Хвороби, спричинені гельмінтами** (філяріози).

Також виділяють захворювання із трансмісивним механізмом передачі:

- *епідемічні* (висипний тиф епідемічний, волинська гарячка);
- *ендемічні* (більшість захворювань цієї групи).

Особливою є хантавірусна інфекція, проявом якої слугує геморагічна гарячка із нирковим синдромом. За відсутності живого переносника вірус передається людині під час вдихання пилових часточок екскрементів гризунів — джерел інфекції. Тому ця хвороба, по суті, має належати до інфекцій із контактним механізмом передачі, наприклад, як лептоспіроз.

## МАЛЯРІЯ

Малярія (від італ. *mala* — погане, *aria* — повітря; син.: переміжна гарячка, болотна гарячка, палюдизм [від фр. — "болотна хвороба"]) — найпоширеніша в світі трансмісивна протозойна хвороба, спричинювана найпростішими — плазмодіями, яка передається при укусах комарів роду Anopheles, супроводжується пароксизмальною гарячкою, гепатоспленомегалією, анемією і характеризується хронічним рецидивним перебігом.

Малярія, незважаючи на значні заходи боротьби з нею, залишається одним із найпоширеніших і найтяжчих за наслідками інфекційних захворювань у світі. Щорічно вона загрожує життю близько 40 % населення Землі. Кожен рік понад 216 млн осіб хворіють на малярію. У країнах, де відбувається інтенсивна передача плазмоїдів, втрати становлять до 1,3 % щорічного економічного приросту. У деяких державах на боротьбу з малярією витрачають до 40 % коштів, виділених на охорону здоров'я; інфекція зумовлює до 50 % випадків госпіталізації і понад 60 % звернень по амбулаторну допомогу. Малярію регулярно реєструють у 91 країні Африки, Центральної і Південної Америки, Азії та Океанії, а в деяких регіонах захворюваність залишається майже на тому самому рівні, що і 150 років тому.

Кожні 1,5 хв у світі від малярії помирає 1 дитина, щорічно від цієї хвороби гине близько 455 тис. осіб (у 15 разів більше, ніж від СНІДу), серед яких до 10 тис. вагітних. 90 % смертей унаслідок цього захворювання зареєстровано в країнах Африки на південь від Сахари, а 98 % випадків загальної летальності від малярії припадає на її тропічний вид. За останнє десятиліття із третього місця за кількістю смертельних випадків на рік (після пневмонії та туберкульозу) малярія вийшла на перше серед інфекційних захворювань. Вона є причиною 20 % усіх випадків смерті дітей віком до 5 років на планеті.

### ЕТІОЛОГІЯ

Відомо, що малярію майже у 70 видів тварин (мавп, гризунів, птахів і плазунів) й у людини спричинюють найпростіші роду Plasmodium. У людській популяції циркулюють 4 види: P. falciparum — збудник тропічної малярії, P. vivax (з лат. *довговічний, живучий, жвавий*) — збудник віваксмалярії, P. malariae — збудник чотириденної малярії й P. ovale — збудник овале-малярії (натепер виділяють два його підвиди — curtisi та wallikeri). Однак у другій половині XX ст. було встановлено, що ще мінімум 7 видів плазмодіїв (P. knowlesi, P. cynomolgi та ін.), які циркулюють у приматів, здатні передаватися людині й спричинювати у неї хворобу. Дослідження, проведені поблизу Амазонки серед аборигенів, показали, що в деяких племенах до 95 % людей мають антитіла до кров'яних паразитів мавп. Більше того, дослідження

останніх років в Африці продемонстрували зараженість шимпанзе P. malariae і горил P. falciparum.

У процесі своєї життєдіяльності малярійні плазмодії проходять складний цикл розвитку зі зміною хазяїнів. Статевий цикл (спорогонія) відбувається в організмі комара, а безстатевий (шизогонія) — у клітинах хребетного хазяїна, зокрема людини.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основним джерелом малярії є людина, у крові якої циркулюють особливі статеві клітини плазмодія — гамонти (гамети). Це може бути як хвора людина із симптомами хвороби, так і гамонтоносій.

Самки комарів задля відкладання яєць мають харчуватися кров'ю. Яйця визрівають на поверхні стоячих водойм, тому інтенсивність поширення малярії висока в тих місцях, де багато боліт і озер, річок із повільною течією. Яйця можуть дозрівати навіть у калюжах і заповнених водою слідах, залишених тваринами.

Після укусу людини самкою комара роду Anopheles (з лат. — *жахливий*) малярійні чоловічі та жіночі гамонти потрапляють у шлунок комара, де відбувається їх злиття з утворенням червоподібної оокінети, яка проникає через слизову оболонку під зовнішню стінку шлунка. Там з неї формується велика округла ооциста, в якій урешті-решт утворюються десятки тисяч спорозоїтів. Від моменту потрапляння гамонтів у шлунок до утворення ооцисти минає близько 2 діб за температури 25 °С. Спорозоїти з током гемолімфи проникають у слинні залози комара й інокулюються людині при черговому смоктанні крові. Самиці комарів зі сформованими у слинних залозах спорозоїтами є заразними близько 2 міс.

На спорогонію впливає багато умов. Якщо комар безпосередньо після смоктання крові потрапляє в умови температури нижче 16 °С, то спорогонія не завершується. Тривалість спорогонії залежить від температури навколишнього середовища і виду плазмодія. Так, ооцисти P. vivax більш стійкі до низької температури, ніж P. falciparum. Висока температура навколишнього середовища сприяє прискоренню спорогонії й утворенню більшої кількості спорозоїтів, а також частішому нападу комара на людину. Умови в організмі комара не завжди сприятливі для розвитку гамонтів і спорогонії. Можливість зараження комарів залежить від ступеня пристосованості цього штаму паразита або його географічного різновиду до комарів певного виду або його географічного різновиду. Так, в Україні місцеві види Anopheles не здатні заражатися гамонтами P. falciparum, а тропічні види комарів, здатні переносити гамонтів збудника тропічної малярії, не виживають через відносно низьку температуру навколишнього середовища, через що ендемічна тропічна малярія в Україні розвинутися не зможе.

Основний механізм зараження людини — трансмісивний. Самиця комара, що містить у слинних залозах спорозоїтів, при укусі впорскує їх у кров людини, після чого починається цикл безстатевого розвитку — шизогонія. Зазвичай комарі кусають від заходу сонця до світанку. Взагалі ризик поширення малярії (за наявності комарів-переносників і джерела інфекції) визначається кількістю днів протягом року з температурою повітря вище 15 °С:

- якщо таких днів менше 30 — поширення малярії неможливе;
- від 30 до 90 днів — низький ризик;
- від 90 до 120 днів — середній ризик;
- від 120 до 150 днів — високий ризик;
- понад 150 днів (у тропіках така температура взагалі спостерігається цілорічно) — можливість поширення малярії дуже висока.

При порівнянні ризику інфекції задля кількісної характеристики небезпеки для мандрівників часто використовують ентомологічний інокуляційний коефіцієнт (ЕІК). Це щорічна кількість комариних укусів, що інфікують, отриманих однією людиною. Так, у Східному Таїланді ЕІК становить близько 0,91, що еквівалентно одному укусу комара за рік, тоді як у провінціях Танзанії він дорівнює 667, що еквівалентно двом укусам за ніч. У деяких країнах Африки кожен житель щорічно зазнає від 40 до 120 і більше укусів заражених комарів. Більш інтенсивна передача інфекції відбувається в тих регіонах, де переносник переважно кусає людей, а не тварин (приміром, Тропічна Африка).

На узбережжі ризик передачі інфекції нижчий, ніж у континентальних регіонах. Пересуваються комарі горизонтально на відстані до 3 км, а у висоту — не більше ніж 30 м. Тому на височинах їх, як правило, немає. Однак треба пам'ятати, що комарів може пасивно переносити вітер, вони можуть "подорожувати" на далекі відстані у вагонах, кораблях, літаках.

Зрідка можливий інший механізм передачі плазмодіїв — гемоконтактний (із крові зараженої людини) при гемотрансфузіях; уведенні кустарно виготовлених наркотичних речовин, отримання яких відбувається шляхом застосування крові наркодилера для безпосереднього осадження наркотику із сировини; унаслідок потрапляння зараженої крові на ранові поверхні (наприклад, при надзвичайних ситуаціях із високим травматизмом і скупченням поранених осіб; при військових конфліктах).

Незмінена плацента є високоефективним захисним бар'єром, і тому проходження плазмодіїв через неї малоймовірно. Однак при тяжких ушкодженнях плаценти шизонти потрапляють у кровотік плода, і відбувається внутрішньоутробне його зараження (антенатальна інфекція). Інфікування можливе також під час пологів при відшаруванні плаценти, коли змішується кров матері й плода, або під час проходження плода через пологові шляхи за наявності пологової травми. При гемоконтактному чи вертикальному механізмі передачі малярію нерідко називають шизонтною, тому що в цих випадках передаються саме шизонти.

Сприйнятливість до малярії дуже висока, однак існують певні винятки. Жителі Африки (особливо Західної Африки) негроїдної раси та їхні нащадки-мулати дуже стійкі (хоча не завжди повністю) до вівакс-малярії, тому що не мають на поверхні еритроцитів рецептора до цього збудника (антигену Даффі). Через неповноцінність еритроцитів і гемоглобіну до малярії стійкі й гетерозиготні хворі на серпоподібноклітинну анемію, таласемію, овалоцитоз Східної Азії, пацієнти із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, наявністю фетального гемоглобіну. Менш стій-

кі до малярії, ніж перераховані вище особи, але все-таки більше, ніж здорові люди, хворі на банальну залізодефіцитну анемію.

Тропічна малярія переважно поширена в країнах тропічного і субтропічного поясу, хоча в певних умовах можливе поширення збудника цієї форми хвороби і в помірні широти. Проте в екваторіальній зоні Південної Америки за широтою розподілу P. falciparum поступається P. vivax.

Віваксмалярія є найпоширенішою в світі — вона трапляється на всіх континентах, за виключенням Антарктиди. На Африканському континенті P. vivax постійно виявляють у країнах Східної та Південної Африки в арабів, індійців, європейців, ефіопів.

Чотириденна малярія на сьогодні спостерігається досить часто в країнах Африки на південь від Сахари, на великій частині Південно-Східної Азії й Індонезії, на багатьох островах Західної частини Тихого океану і поблизу басейну Амазонки у Південній Америці. Характерною особливістю географічного ареалу P. malariae є виражена неоднорідність у географічних регіонах.

Найбільш своєрідним є ареал P. ovale, вивчений на початку 60-х років XX ст. Цей вид збудника постійно реєструють лише в Західній частині Тропічної Африки. Спорадичні випадки хвороби виявляють на островах Філіппін, Східної Індонезії, в Індії, Пакистані й Індокитаї. Обмеженість ареалу P. ovale пояснюється тривалістю спорогонії (15—16 днів за температури 20 °С), низькою і непостійною продукцією гамонтів, що зменшує можливість зараження переносника. Укоріненню P. ovale в інших регіонах також перешкоджає відсутність переносника — гамбійського підвиду роду Anopheles.

Після багаторазової перенесеної малярії поступово формується нестерильний імунітет. При цьому гарячково-інтоксикаційних проявів у таких осіб немає, але наявні анемізація, збільшення селезінки, гамонтемія, тому вважати їх здоровими не можна. Для формування нестерильного імунітету потрібно весь час проживати в ендемічних регіонах, щоб щорічно зазнавати укусів заражених комарів. Найшвидше він формується в осередках віваксмалярії (7—9 років), найдовше — в осередках тропічної малярії (18—20 років), і то лише проти одного виду або навіть географічного підвиду плазмодія. Такий імунітет дуже нестійкий — при переїзді в неендемічні регіони або на території, де поширений інший вид або географічний підвид плазмодія, він зникає, а хвороба може проявитися усіма симптомами, у тому числі гарячково-інтоксикаційними. В ендемічних осередках малярії через наявність нестерильного імунітету хворіють переважно діти. Приїжджі будь-якого віку, які не мають імунітету, завжди можуть захворіти. У регіонах поширення тропічної малярії поява неімунних осіб, згідно з положеннями ВООЗ, — це потенційно несприятлива ситуація, тому що в разі розвитку в них захворювання можливість летального наслідку дуже висока.

## ПАТОГЕНЕЗ

Після укусу комара спорозоїти вже через 30 хв досягають печінки, де у гепатоцитах відбувається перша фаза нестатевого циклу розвитку плазмодіїв — тканинна шизогонія. Її відкрили випадково під час первинних масових досліджень печінки шляхом біопсії в 50-і роки XX ст. У пофарбованих біоптатах виявили тканинні форми паразита. Згодом були простежені всі етапи тканинної шизогонії і з'ясувалося, що з одного спорозоїта в гепатоциті формується від 2 до 40 тис. тканинних мерозоїтів.

Через велику кількість здорових гепатоцитів загибель частини їх унаслідок дії мерозоїтів ніяк не впливає на функцію печінки і самопочуття людини. Тканинна шизогонія відбувається в інкубаційний період. Тривалість цієї фази у P. falciparum становить 6 діб, у P. vivax — 8 діб (мінімально), у P. ovale — 9 діб (мінімально), у P. malariae — 15 діб.

Проте, як було виявлено під час біопсії печінки, при зараженні P. vivax і P. ovale не всі спорозоїти, що потрапили до гепатоцита, швидко перетворюються на мерозоїти. Деякі з них тривалий час (іноді до 1,5 року) не проявляють активності всередині клітини. Їх назвали сплячими (брадизоїтами, чи гіпнозоїтами) на відміну від звичайних тахізоїтів (тобто швидких). Це відбувається у збудників двох видів малярії в умовах помірного клімату. Річ у тому, що зараження малярією протягом епідемічного сезону можливе тільки від нових генерацій комарів, інфекцію нащадкам вони не передають. В умовах помірного клімату більшість комарів гине при настанні холоду і лише частина самиць засинає, щоб навесні прокинутися від сплячки для відкладання яєць і виведення потомства. Якщо до цього періоду в людській популяції не з'являться хворі на малярію, то подальша передача хвороби в місцевості припиниться. Через те що брадизоїти активуються саме в момент вильоту комарів після сплячки, у людей розвивається еритроцитна шизогонія, вони захворюють, в їхній крові з'являються гамонти і цикл малярії повторюється. Такий механізм призвів до того, що віваксмалярія є найпоширенішою в світі. При цьому група брадизоїтів також неоднорідна, а складається з низки фенотипів із різною тривалістю фази сплячки (в одного фенотипу — місяці, в іншого — рік чи більше). Що північніше розташований осередок віваксмалярії, то більшу кількість брадизоїтів отримує людина. Іноді буває так, що в цьому випадку звичайні тахізоїти зумовлюють швидкий початок хвороби, потім вона начебто закінчується, але через тривалий період повторюється внаслідок активації брадизоїтів. А зрідка виникає така ситуація, що після укусу комара в організм людини потрапляють лише самі брадизоїти й тоді хвороба розвивається через 1—1,5 року, коли людина навіть забула про те, що була укушена комаром в ендемічній зоні. У південних регіонах, де комариної сплячки немає, в організм людини потрапляють лише тахізоїти, тому такого тривалого інкубаційного періоду не буває.

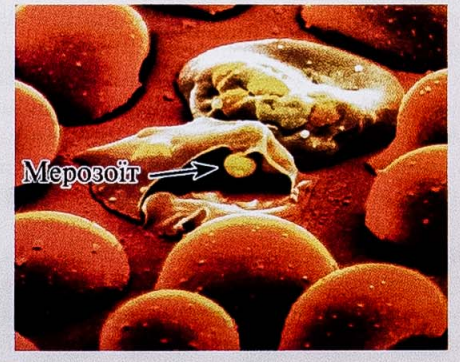
Після загибелі ураженого гепатоцита тканинні мерозоїти, що вивільнилися з нього, проникають у кровотік і заражають еритроцити, однак більшість їх гине внаслідок дії захисних сил організму. Тому на початку еритроцитарної шизогонії уражується відносно невелика кількість еритроцитів.

У фазі еритроцитарної шизогонії плазмодій проходить послідовно дві основні стадії — спочатку тро-

фозоїта (з грец. — *той, що плекає*), тобто плазмодія, що росте, який іноді займає майже весь еритроцит. У цей час плазмодій харчується гемоглобіном і поглинає $O_2$, відкладаючи продукти процесу травлення в еритроциті у вигляді пігменту (гемомеланіну); форма і розташування його різні для кожного виду, що можна розпізнати при фарбуванні мазка крові (плямистість Маурера, Шюффнера, Джеймса). Після закінчення росту трофозоїта починається наступна стадія — власне шизонта (з грец. — *той, що розтерзає*), тобто форми, яка ділиться. Тоді всередині сформованого шизонта (морули) утворюються окремі еритроцитарні мерозоїти, після чого еритроцит розривається, вони виходять у кровотік і намагаються проникнути в незаражені еритроцити (мал. 44). При загибелі еритроцита з нього також виходять пірогенні чинники, які діють на терморегуляційний центр людини, зумовлюючи підвищення температури тіла. Найбільше значення для розвитку цієї фази мають самі еритроцитарні мерозоїти, білки еритроцитів, ФНП-α, малярійний пігмент. Тривалість фази еритроцитарної шизогонії у збудників тропічної, вівакса та овале-малярії триває 48 год, у збудника чотириденної малярії сягає 72 год.

З одного тканинного мерозоїта врешті-решт формується в середньому до 12 (а у P. falciparum — іноді аж до 24) еритроцитарних мерозоїтів. Певна частина їх також гине під впливом захисних сил організму людини, але деякі потрапляють у незаражені еритроцити і в них знову відбувається еритроцитарна шизогонія. Такі цикли можуть тривати довго без лікування. Утім після перших циклів кількість загиблих еритроцитів і, відповідно, пірогенних чинників недостатня для появи клінічних ознак, тому інкубаційний період кожного виду малярії дорівнює тривалості тканинної шизогонії з додаванням до цього терміну кількох еритроцитних циклів.

Частина тканинних мерозоїтів, потрапивши в еритроцити, перетворюється не на шизонти, а на гамонти, які морфологічно відрізняються (особливо гамонти збудника тропічної малярії) від безстатевих форм і дозрівають довше, не спричинюючи розрив еритроцита, в якому формувалися. Гамонти не здатні до подальшого розвитку, якщо не потраплять під час смоктання крові в організм комарів відповідного виду.

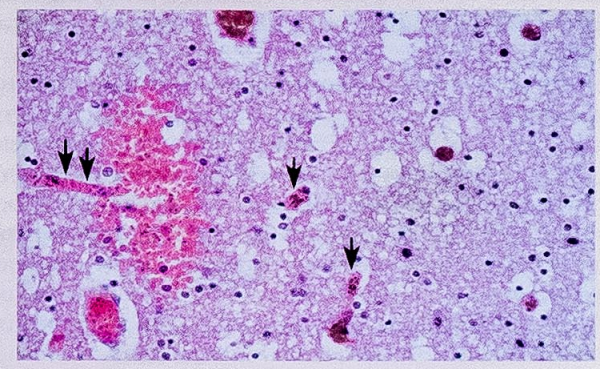



**Мал. 44. Вихід еритроцитарних мерозоїтів із розірваного еритроцита після закінчення еритроцитарної шизогонії**

Зі збільшенням кількості уражених еритроцитів унаслідок циклів, що повторюються, і розпадом усе більшої кількості заражених плазмодієм еритроцитів у кров на певному етапі потрапляє така кількість пірогенних речовин, що зумовлює появу продуктивних клінічних ознак у вигляді гарячки, ознобу, симптомів інтоксикації. Із цього часу при черговому надходженні в кров пірогенів, кількість яких постійно збільшується, клінічні прояви кожного разу повторюватимуться. Малярійні напади супроводжуються генералізованим звуженням периферичних судин у період ознобу, а в гарячковий період відбувається різке їх розширення. Ці зміни активують продукцію кінінів та інших речовин, що тільки посилює запальні зміни.

При перших нападах малярії селезінка й печінка збільшуються внаслідок гострого кровонаповнення і значного підвищення реакції СМФ цих органів на продукти розпаду еритроцитів і токсини плазмодіїв. При відкладанні великої кількості гемомеланіну в печінці й селезінці відбувається гіперплазія ендотелію, а при хронічному перебігу хвороби — розростання сполучної тканини, що проявляється індурацією цих органів.

Найтяжчі прояви властиві тропічній малярії. Це відбувається через особливості перебігу еритроцитарної шизогонії у цього виду збудника. Якщо в інших збудників малярії вся еритроцитарна шизогонія відбувається в периферичній крові, то при тропічній малярії — тільки початкова її фаза (шизонт у вигляді "персня" або "кільця"). А потім під впливом плазмодія заражений еритроцит мігрує в капіляри внутрішніх органів, особливо головного мозку. Там він випускає відростки, які помітні під час мікроскопії лише при дуже великому збільшенні. Відростки загальмовують пересування еритроцитів; останні накладаються один на одного, утворюючи схожі на стовпчики монет так звані паразитарні сладжі еритроцитів, через що ефективний кровотік у такому капілярі різко зменшується або взагалі припиняється (мал. 45). Рідинна частина крові крізь стінку судини потрапляє у прилеглі тканини, зумовлюючи їх набряк і набухання. Останнє призводить до розвитку тяжких ускладнень — церебральної коми з ННГМ, гепатиту, ураження нирок та ін. На етапі утворення сладжів еритроцитів у капілярах внутрішніх органів і неефективного кровотоку подальша еритроцитарна шизогонія при тропічній малярії вже відбувається в периферичних судинах, що можна помітити під час мікроскопічного дослідження і дійти висновку про наявність ускладненого перебігу. Останнім часом результати досліджень переконливо свідчать, що деякі генетичні зміни в білках еритроцитів окремих дітей, які проживають у регіонах поширення тропічної малярії, захищають їх від інтенсивного ураження при церебральній формі. У таких дітей менша кількість заражених паразитами еритроцитів зберігає здатність викидати відростки і тому слабко затримується в капілярах мозку, не призводячи до повного припинення кровотоку, відповідно, не спричинює виражений ННГМ. Також захист від тяжкого перебігу тропічної малярії частково забезпечує наявність певних локусів за системою HLA, що виявлені у жителів Субсахарної Африки.



**Мал. 45. Гістологічний препарат мозку при церебральній формі тропічної малярії** (у капілярах видно сладжі еритроцитів, які містять малярійний пігмент і шизонти)

До того ж існують інші чинники, що впливають на тяжкість перебігу тропічної малярії. Збудники віваксі овале-малярії уражують зрілі еритроцити, а збудники чотириденної малярії — тільки старіючі, тому при захворюваннях, спричинених цими плазмодіями, уражується не більше ніж 1—2 % еритроцитів людини. Збудник тропічної малярії більшою мірою уражує молоді еритроцити, хоча може інфікувати червоні кров'яні клітини будь-якого віку, при цьому зумовлюючи виключно високі рівні паразитемії (іноді до 40 % еритроцитів). При цьому такі високі рівні ураження еритроцитів, що збільшуються у геометричній прогресії (а не в арифметичній, як при ураженні іншими видами плазмодіїв), призводять до тяжкої анемії, масивного гемолізу еритроцитів, що і слугує ще одним чинником, який зумовлює високу летальність при тропічній малярії. Крім того, тяжкість її залежить від наявності особливих токсичних факторів у цього виду плазмодіїв, наприклад, цитотоксичної субстанції Мегрета, розвитку тканинної анафілаксії, часто зумовленої більше вираженими імунореактивними властивостями гемомеланіну P. falciparum, ніж у інших видів.

Особливо тяжкий перебіг будь-яка малярія має у вагітних, в осіб із дефіцитом маси тіла, при зневодненні, перегріванні, при поєднанні її з черевним тифом, ВГ, амебіазом і деякими іншими інфекціями. При зараженні одночасно двома чи більше видами малярії провідну роль завжди відіграватиме P. falciparum, через що першочергове значення матимуть симптоми тропічної малярії.

Унаслідок того що при тропічній малярії еритроцитарна шизогонія відбувається в капілярах внутрішніх органів, там утворюються й гамонти. Через необхідність потрапити в периферичні судини в процесі еволюції сформувалась морфологія, відмінна від такої в гамонтів інших видів малярії. Гамонти плазмодія тропічної малярії мають характерну форму, що нагадує часточку апельсина. Така форма дає змогу їм протиснутися крізь сладжі еритроцитів й потрапити в периферичні судини. І саме через це гамонти тропічної малярії виявляють у периферичній крові лише через 7—10 днів від початку клінічної картини, тоді як гамонти інших видів можна виявити у мазку периферичної крові вже наприкінці інкубаційного періоду, до того ж вони мають округлу форму й великі розміри.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють такі форми:

- B50 Малярія, спричинена P. falciparum
  - B50.0 Малярія, спричинена P. falciparum, з церебральними ускладненнями
  - B50.8 Інші види тяжкої й ускладненої малярії, спричиненої P. falciparum
  - B50.9 Малярія, спричинена P. falciparum, неуточнена
- B51 Малярія, спричинена P. vivax
  - B51.0 Малярія, спричинена P. vivax, з розривом селезінки
  - B51.8 Малярія, спричинена P. vivax, з іншими ускладненнями
  - B51.9 Малярія, спричинена P. vivax, без ускладнень
- B52 Малярія, спричинена P. malariae
  - B52.0 Малярія, спричинена P. malariae, з нефропатією
  - B52.8 Малярія, спричинена P. malariae, з іншими ускладненнями
  - B52.9 Малярія, спричинена P. malariae, без ускладнень
- B53 Інші види паразитологічно підтвердженої малярії
  - B53.0 Малярія, спричинена P. ovale
  - B53.1 Малярія, спричинена плазмодіями мавп
  - B53.8 Інші паразитологічно підтверджені малярії, не класифіковані в інших рубриках
- B54 Малярія, неуточнена

Така увага МКХ-10 до малярії відображає її велике значення у структурі захворюваності в усьому світі. ВООЗ закликає відійти від установлення діагнозу "триденна малярія", вважаючи цей термін застарілим. Його можна використовувати короткочасно лише до лабораторного підтвердження виду малярії.

Клінічно виділяють такі стадії малярійної інфекції:

1. Первинна атака:
   а) продром;
   б) ініціальна гарячка;
   в) період типових малярійних пароксизмів.
2. Ранній латентний період.
3. Ранні рецидиви (еритроцитарні).
4. Пізній латентний період.
5. Віддалені рецидиви (тканинні).

Така стадійність характерна для неімунних осіб, для тих, хто не проводив хіміопрофілактику. Первинна атака розвивається після інкубаційного періоду, який залежно від виду збудника має різну тривалість. При віваксмалярії він іноді сягає аж 18 міс. В окремих осіб розвивається продром: певний період (від кількох годин до кількох діб) їх турбують немотивована слабість, ломота в тілі, субфебрилітет. Однак частіше продрому не буває і хвороба починається з ініціальної гарячки. Річ у тому, що у більшості людей малярія виникає у результаті потрапляння в організм унаслідок численних укусів комарів різних генерацій плазмодіїв, які дозрівають у різний час доби. Такий

неодночасний вихід пірогенів призводить до появи гарячки постійного типу, яку раніше навіть називали малярійним тифоїдом. Крім підвищення температури тіла хворих турбують симптоми загальної інтоксикації — головний біль, нудота, міалгії та артралгії. Тривалість ініціальної гарячки в середньому варіює від 2 до 10 діб, однак при тропічній малярії — іноді до 1 міс. Як тільки захисні сили організму знешкодять слабші генерації плазмодіїв, то залишиться одна провідна генерація, яка й зумовить появу типових малярійних пароксизмів. При цьому формується типова для малярії стадійність такого пароксизму: озноб, гарячка, профузне потовиділення.

Спочатку виникає різке ракетоподібне підвищення температури тіла до 39—41 °С із сильним ознобом, що свідчить про вихід значної кількості пірогенів унаслідок одночасного дозрівання плазмодіїв і руйнування еритроцитів, в яких вони росли. Озноб при малярійному пароксизмі триває не більше ніж 1 год, він такий сильний, що "зуб на зуб не потрапляє"; хворого неможливо зігріти, навіть укриваючи його багатьма теплими ковдрами. У медицині нерідко виражені озноб при інших хворобах порівнюють саме з малярійним, настільки його прояви виражені при малярії. Хворі бліднуть, у них з'являється "гусяча" шкіра, підвищується АТ, частішає пульс. Також їх турбують виражена слабість, різкий головний біль, ломота у великих суглобах і попереку, часте дихання, повторне блювання.

Коли надходження пірогенів зі зруйнованих еритроцитів закінчується, озноб зникає, але ці пірогени і цитокіни продовжують циркулювати в крові, унаслідок чого розвивається друга найтриваліша стадія малярійного пароксизму — стадія жару. Хворим стає жарко, вони скидають із себе те, чим намагалися зігрітися у попередній стадії. Температура тіла залишається дуже високою. Обличчя червоніє, шкіра гаряча на дотик. Пацієнти скаржаться на головний біль, спрагу, нудоту. Наростає тахікардія, АТ значно знижується. Майже у всіх хворих спостерігають помірне здуття живота, рідкі нечисленні випорожнення без патологічних домішок. Тривалість — від 2 до 12 год.

За цей час пірогени виводяться з організму через нирки, частково — через шкіру та із видихуваним повітрям, метаболізуються до неактивних метаболітів у печінці. Зменшується кількість цитокінів у крові. Унаслідок цього температура тіла різко знижується, частіше за все до норми, рідше нижче 35 °С, іноді (у жінок молодого віку) — до субфебрильних цифр. Таке зниження відбувається протягом 1—2 год, супроводжуючись профузним потовиділенням. Саме ця виражена ознака й дала назву третій стадії малярійного пароксизму — стадії пітливості.

Після закінчення пароксизму тривалістю в середньому до 10—12 год (хоча при тропічній малярії вона іноді сягає 24—36 год) хворі, як правило, знесилені й засинають. Звичайно, що існують слабші за вираженістю симптомів малярійні пароксизми, що розвиваються в осіб, які колись хворіли на малярію і яким проводили (хоча, можливо, неправильно й нерегулярно) якусь хіміопрофілактику до виникнення хвороби.

Між пароксизмами є міжнападовий період, коли хворі не відчувають особливих скарг, навіть іноді вважають себе вже здоровими. Після 1—2 пароксизмів збільшуються печінка і селезінка, поступово наростає анемія.

Надалі малярійні пароксизми стають клінічно вираженими, виникають через рівні інтервали і частіше в один і той само час доби (з можливим відхиленням у часі назад чи вперед не більше ніж на 1 год). При тропічній малярії чітку послідовність пароксизмів спостерігають не так часто. Хворі звикають до часу появи ознобу й попереджають про це оточуючих. Зазвичай без лікування в період типових малярійних пароксизмів налічують 10—14 первинних атак.

Якщо хворого не лікувати, то внаслідок антигенного подразнення, що відбувається постійно, у нього підвищується рівень захисних сил, еритроцитарна шизогонія в кількісному масштабі зменшується, пароксизми зникають, тому що невелика кількість пірогенів не подразнює терморегуляційний центр. Настає ранній латентний період, який може розвиватися при всіх видах малярії. Його тривалість різна, як правило, не більше ніж 2,5—3 міс.

Згодом при всіх видах малярії на певному етапі внаслідок різних інтеркурентних чинників (зміна клімату, переохолодження, перегрівання, приєднання супутньої патології, інші інфекції і т. ін.) еритроцитарна шизогонія знову сягає високого рівня, у кров вивільняється значна кількість пірогенів, які знову діють на терморегуляційний центр. Починається період ранніх (еритроцитарних) рецидивів. Одразу формується звичний для хворого ритм типових малярійних пароксизмів. Якщо й на цьому етапі хворого не лікувати, то таких нападів може бути від 5 до 10, після чого внаслідок дії імунного захисту врешті-решт настає одужання при тропічній або чотириденній малярії. Однак це відбувається лише в тому випадку, коли хвороба розвивається на території, вільній від малярії. У разі подальшого перебування в ендемічних щодо малярії регіонах повторне потрапляння збудника через укуси комарів призводить до повторних атак і тривалого перебігу захворювання.

При вівакс- і (значно рідше) овале-малярії після ранніх (еритроцитарних) рецидивів може настати тривалий пізній латентний період, після якого можливі віддалені (тканинні) рецидиви. При них теж одразу встановлюється звичний для хворого ритм типових пароксизмів. Після цього періоду при малярії, спричиненій P. vivax і P. ovale, людина одужує, знову ж за умови, що захворювання розвивається на території, вільній від стабільної циркуляції плазмодія.

Особливі ознаки властиві тяжкому перебігу тропічної малярії, що цілком корелює з патогенетичними і патоморфологічними змінами. Клінічні симптоми тропічної малярії надзвичайно варіабельні й залежать від рівня паразитемії, супутніх хвороб. Найчутливішими до ураження при тропічній малярії є капіляри ЦНС, особливо головного мозку. Тому в переважної частини неімунних осіб окрім загальних ознак, що виникають при будь-якій формі малярії (гарячка, симптоми інтоксикації, гепатоспленомегалія), досить швидко після початку хвороби з'являються симптоми церебральної форми. Цю форму з розвитком малярійної коми нерідко вважають усклад-

ненням тропічної малярії. Однак якщо таке ускладнення трапляється у 80 % уражених, то доцільно говорити про особливу форму перебігу тропічної малярії, яка посідає виняткове місце через стрімкий розвиток, високу частоту виникнення і негативні наслідки. Патоморфологічно цей стан трактують як симетричну енцефалопатію, що перебігає у вигляді глибокої коми у хворого без ознак вогнищевого ураження нервової системи. Без етіотропного лікування прогноз при малярійній комі несприятливий. Навіть за умови призначення лікування, якщо воно розпочато вже після того, як розвинувся коматозний стан, хоч би й цілком адекватна терапія далеко не завжди рятує життя хворого. Розвиток коми може тривати 1—2 доби, у середньому не більше 3—5 діб.

Виділяють три стадії розладів вищої нервової діяльності при церебральній формі тропічної малярії: *сомноленцію* (прекому), *сопор* (глибшу прекому зі слабкими проблисками свідомості) і справжню *кому* з повною непритомністю. Часто появі цих розладів передують продромальні симптоми, з яких найчастіше спостерігають запаморочення, інтенсивний головний біль у лобовій ділянці, ретроорбітальний біль.

Для стадії сомноленції характерні збудження, метушливість або апатія, сонливість, сплутаність свідомості, дезорієнтація. Зазвичай хворі односкладово й неохоче відповідають на запитання, швидко виснажуються і знову впадають у паморочний стан. Лежать хворі майже нерухомо і лише у деяких із них спостерігають виражені тією чи іншою мірою ознаки рухового збудження. Уже в цей період іноді з'являються судомні рухи окремих груп м'язів, частіше м'язів кінцівок, що швидко минають. У частині випадків виявляють незначну ригідність потиличних м'язів, нерідко — зниження сухожилкових і черевних рефлексів.

При об'єктивному обстеженні: шкіра бліда, із землисто-жовтуватим відтінком, суха. Кон'юнктиви і склери субіктеричні. З боку ССС характерні тахікардія, артеріальна гіпотензія, глухість тонів серця. Дихання поверхневе, часте. Язик сухий, вкритий нальотом.

Через кілька годин розвивається сопор, що характеризується посиленням усіх симптомів першої стадії. У цей період свідомість порушується, нерідко спостерігають психомоторне збудження. Обличчя пастозне, міміка його невиражена. Очі напіввідкриті або повністю закриті, погляд байдужий. Губи сухі, рот напіввідкритий, жувальні м'язи судомно скорочені. У частини хворих з'являються клонічні судоми окремих груп м'язів, зазвичай кінцівок, іноді загальні тетанічні або епілептиформні судоми. У більшості хворих спостерігають виражену ригідність потиличних м'язів, а при положенні хворого на боці голова трохи закинута. Рідше виявляють вогнищеві симптоми. Сухожилкові рефлекси підвищуються. Реакція зіниць на світло млява; зіниці звужені, зіничний рефлекс згасає. Забарвлення шкіри воскове з вираженим жовтуватим відтінком. Губи запечені, язик вкритий нальотом, сухий. Температурна крива має постійний чи інтермітивний характер. Межі серця розширені, тони глухі, тахікардія. АТ знижується до 90/50 мм рт. ст. і менше. Дихання поверхневе, до 30—50 за 1 хв. У більшості випадків спостерігають ознаки гастроентериту.

При справжній *комі* хворий непритомний, не реагує на зовнішні подразники, лежить нерухомо. Шкірні покриви блідо-жовтуваті. Очі напіввідкриті або повністю закриті. Зіниці широкі, їх реакція на світло зменшується. Характерні тахікардія (130—150 за 1 хв), ниткоподібний пульс, АТ нижче 70/30 мм рт. ст. Тони серця глухі, систолічний шум на верхівці, межі розширені. Дихання шумне, періодично за типом Чейна—Стокса. Прогресують артеріальна гіпотензія і дифузний ціаноз. Язик сухий, вкритий нальотом. Живіт здутий, під час пальпації болючий; визначають затримку випорожнень. Селезінка збільшена, чутлива під час пальпації. Печінка також збільшена. Спостерігають м'язовий гіпертонус, тризм, позитивні симптоми Керніга, Брудзінського, нерідко — патологічні ознаки Гордона, Бабінського. Період глибокої преагональної коми проявляється повною арефлексією. Незважаючи на наявність менінгеальних симптомів, справжнього менінгіту в таких хворих немає, що підтверджує дослідження спинномозкової рідини. Поява цих симптомів зумовлена вираженим ННГМ, який наростає у міру прогресування церебральної форми.

Існують відмінності в перебігу й інших видів малярії. Так, перебіг найпоширенішої в світі вівакс-малярії, як правило, є класичним, малярійні пароксизми відбуваються у першу половину доби. Інкубаційний період може бути тривалим, аж до 1,5 року. Без лікування захворювання іноді триває до 3 років. Майже всі нечисленні летальні випадки при цій малярії зумовлені активацією тяжких супутніх хвороб унаслідок властивого для всіх видів малярії імуносупресивного впливу.

Овале-малярія вважається найменш поширеною і такою, що має найлегший клінічний перебіг — відсоток спонтанного раннього одужання хворих високий, малярійні пароксизми виникають у другу половину доби, часто при цьому температура тіла не перевищує 39 °С.

Чотириденна малярія перебігає без клінічно вираженої анемії, так як P. malariae уражує тільки зрілі еритроцити, тому рівень паразитемії невисокий. При цьому виді захворювання внаслідок імунокомплексного ураження часто розвивається ураження нирок у вигляді автоімунного гломерулонефриту. При чотириденній малярії після зникнення клінічних проявів еритроцитарна шизогонія іноді залишається довічно на субмікроскопічному рівні за відсутності подальшого екзогенного зараження. Унаслідок цього шизонтна малярія часто зумовлена саме P. malariae.

Шизонтна малярія (під час переливання крові, у період пологів та ін.) має коротший інкубаційний період. Перші пароксизми виникають через 6—14 днів, перебіг захворювання доброякісний, можливе одужання без лікування. У зв'язку з відсутністю тканинної шизогонії віддалених (тканинних) рецидивів не буває.

## УСКЛАДНЕННЯ

***Гемоглобінурійна гарячка*** є одним із ускладнень, що може траплятися майже при всіх видах малярійної інфекції: гарячка і гострий гемоліз можуть мати паразитарне або медикаментозне (на тлі лікування

деякими протималярійними препаратами, зазвичай у осіб із дефектами ферментативних циклів еритроцита) походження і тому потребують різного лікування. Гемоглобінурійна гарячка характеризується масивним розпадом еритроцитів із розвитком вираженої гемолітичної жовтяниці і гемоглобінурії. Захворювання починається раптово з ознобу, підвищення температури тіла до фебрильних цифр, головного болю, різкої слабості, інтенсивного болю у поперековій ділянці, поширеними міалгіями, артралгіями, повторним блюванням, оліго- й анурією.

Основним симптомом гемоглобінурії є виділення сечі чорного кольору через наявність у ній оксигемоглобіну, а у відстояній — метгемоглобіну. У сечі постійно визначають виражену альбумінурію, уробілінурію і білірубінурію (остання виникає в результаті вторинного паренхіматозного гепатиту). Відстояна сеча розділяється на два шари: верхній — прозорий, кольору червоного вина, а нижній — темно-коричневий, що містить детрит і циліндри. Дуже швидко розвивається анемія, кількість еритроцитів зменшується до 1—1,5 млн в 1 мкл крові. Також визначають нейтрофільний лейкоцитоз із моноцитозом. Паразитів у периферичній крові мало, так як інвазовані ними еритроцити розпадаються в першу чергу. Селезінка й печінка збільшені, під час пальпації чутливі. Нерідко малярійна гемоглобінурія призводить до розладів мікроциркуляції в нирках, розвитку анурії й смерті хворого від ГНН. Основною причиною гострого ураження нирок є аноксія ниркового епітелію внаслідок порушення кровотоку. Разом із тяжкими формами хвороби описано легкі й середньої тяжкості прояви гемоглобінурійної гарячки.

***Малярійний алгід*** виникає рідко, зазвичай при тропічній малярії й у африканців, здебільшого закінчується летальним наслідком. Досить часто це відбувається при ураженні східноафриканськими штамами P. falciparum. У патогенезі цього ускладнення лежать гіпертермія, гостра ішемія в результаті спазму дрібних судин кишок і закупорення їх зараженими еритроцитами, іноді — гостра недостатність надниркових залоз. Є припущення, що саме вищезгадані штами містять певні токсичні субстанції, що спричиняють алгід, хоча часто алгід розвивається при поєднанні малярії з кишковими інфекціями, на тлі дефіциту вітамінів. Для алгіду характерні: різка загальна слабість, загальмованість, що переходить у прострацію, іноді кома. Шкіра блідо-сірого кольору, із жовтуватим відтінком, холодна, вкрита липким потом. Риси обличчя загострені, очі глибоко запалі, із синюшністю навколо них. Температура тіла знижується до 35 °С і менше. Тургор шкіри різко знижений, дистальні ділянки кінцівок ціанотичні. Пульс слабкого наповнення, часто ниткоподібний, тахікардія. АТ низький. Тони серця глухі. Дихання поверхневе, прискорене. Часто виникають нудота, блювання і діарея. Діурез різко знижується. У крові виявляють величезну кількість паразитів у всіх стадіях розвитку. Якщо не проводити адекватне лікування, смерть настає на тлі проявів ГСН і ГНН.

***Гостра ниркова недостатність*** розвивається при тропічній, зрідка чотириденній малярії. При тропічній малярії може виникати справжня ГНН унаслідок розладів мікроциркуляції у нирках через оклюзію їхніх капілярів інвазованими еритроцитами. Часто ГНН спостерігають при злоякісних формах тропічної малярії в поєднанні з церебральною формою, алгідом, гострим гемолізом. При чотириденній малярії особливу роль у цьому процесі відіграють автоімунні реакції, ГНН розвивається на 2—3-му тижні хвороби. Ураження нирок проявляється олігурією, альбумінурією, мікрогематурією, циліндрурією, азотемією, гіперкаліємією й ацидозом. При ранньому початку лікування функції нирок, як правило, відновлюються. Однак при чотириденній малярії часто розвивається хронічний нефрит.

***Малярійний гепатит*** виникає виключно при тропічній малярії внаслідок ураження капілярів печінки. Часто гепатит розвивається на тлі супутніх уражень печінки. Спочатку з'являються вогнищеві ішемічні розлади, після чого утворюються фокальні некрози. Печінка стає значно збільшеною, ніж при звичайному перебігу малярії. Жовтяниця супроводжується підвищенням активності АлАТ і АсАТ, рівня прямого білірубіну.

Розвиток ***неадекватної анемії*** нерідко має вигляд прогресивного зниження гемоглобіну вже після зникнення паразитів із периферичної крові. Одна з причин цього — посилене руйнування клітин СМФ, особливо гіперплазованої селезінки, коли разом з інфікованими руйнуються й у великій кількості фагоцитуються і неінфіковані еритроцити. Іншою причиною розвитку тяжких анемій при невисокій паразитемії є автоімунні процеси. Збереження анемії після зникнення паразитів із крові зумовлене і недостатнім утворенням еритроцитів у результаті пригнічення кісткового мозку.

Тяжким ускладненням малярії є ***розрив селезінки***, який можливий у разі первинного захворювання, при швидкому й значному збільшенні раніше незміненого органа. При так званій хронічній спленомегалії розрив селезінки менш імовірний у зв'язку з розвитком фіброзу і перисплініту.

***Набряк легень*** при малярії зазвичай буває наслідком надмірного введення рідини на тлі судинних розладів або загострення супутньої хронічної серцево-легеневої недостатності.

Як правило, при малярії тромбогеморагічних уражень не спостерігають, окрім термінальної стадії тропічної малярії у неімунних осіб.

Описаний ІТШ при малярії, по суті, не спричинений безпосередньо малярійним плазмодієм. Він розвивається внаслідок активації грамнегативної мікрофлори в кишках, сечових шляхах через імуносупресивну дію плазмодія, переважно P. falciparum, виникнення бактеріємії і відповідних проявів, властивих ІТШ.

## ДІАГНОСТИКА

Основним *клінічним критерієм* є поява гарячки під час перебування в ендемічній щодо малярії місцевості або після цього. Роль епідеміологічного анамнезу при встановленні діагнозу малярії дуже важлива. Симптоми захворювання не є патогномонічними, тому за клінічними критеріями потрібно при будь-якому підвищенні температури тіла в перші 2 роки після приїзду з ендемічної зони проводити специфічне обсте-

ження на малярію. Так само потрібно досліджувати кров на малярію при гарячці тривалістю понад 5 діб, якщо її не можна пояснити клінічними симптомами, і при появі гарячки протягом 14 діб після переливання еритроцитарної маси. Тривала клінічна диференціація малярії не потрібна через можливість досить швидкого проведення специфічної діагностики.

У загальному аналізі крові визначають той чи інший рівень анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії, збільшення ШОЕ залежно від виду малярії, ступеня тяжкості й розвитку ускладнень. При деяких ускладненнях (ГНН, ІТШ) розвивається лейкоцитоз. Інші лабораторні та інструментальні зміни теж відповідають тяжкому перебігу й розвитку ускладнень. При тропічній малярії у дітей молодшого віку і вагітних можлива поява гіпоглікемії, що потребує обов'язкового контролю рівня глюкози в крові та врахування цих змін під час призначення патогенетичної терапії.

Експерти ВООЗ вважають, що виявлення тромбоцитопенії, надмірної кількості атипових лімфоцитів, підвищеної активності ЛДГ має спонукати до проведення комплексу специфічних досліджень у такої особи.

Основним традиційним методом *специфічної діагностики* малярії є паразитоскопія, що ґрунтується на виявленні паразитів у пофарбованих препаратах крові (товста крапля і мазок) під час мікроскопії. Паразити можуть бути наявними в крові не тільки під час малярійних пароксизмів і міжнападових періодів, що йдуть один за одним, а й упродовж тривалих латентних періодів. За допомогою дослідження товстої краплі (або товстого мазка) можлива швидка ідентифікація плазмодія в крові, тому що під мікроскопом в одному полі зору можна визначити відразу 20—25 шарів еритроцитів. Але у товстій краплі, оскільки її фарбують у нефіксованому вигляді, еритроцити вилуговуються, а малярійні паразити зазнають значної деформації. При режимі, рекомендованому ВООЗ для масових досліджень, необхідно ретельно переглянути 100 полів зору в товстій краплі. Допоки це не відбудеться, дослідження товстої краплі не можна завершувати. За результатами дослідження товстої краплі можна зробити швидкий висновок про наявність плазмодія, але не можна визначити його вид. Через це для верифікації збудника досліджують тонкий мазок крові; після висихання його фіксують етиловим або метиловим спиртом, після чого фарбують за Романовським—Гімзою і чекають, щоби барвник висох. До того моменту, як лаборант огляне товсту краплю, тонкий мазок уже готовий для дослідження. Вважається, що якщо в товстій краплі паразитів не виявлено, то недоцільно оглядати мазок. Але якщо в товстій краплі збудник виявлений, то лаборант обов'язково досліджує тонкий мазок, щоб визначити його вид (унаслідок попередньої фіксації форма еритроцитів і морфологія плазмодіїв не змінюються). Тільки в тонкому мазку можна визначити зміну форми еритроцита (овальна буває при зараженні P. ovale, збільшення еритроцитів властиве дії P. vivax), наявність тієї чи іншої морфологічної плямистості малярійного пігменту, що трапляється при зараженні відповідними видами плазмодіїв; також чітко можна прослідкувати характерні особливості трофозоїтів і шизонтів різних видів. Після цього можна зробити висновок про виявлення відповідного виду плазмодія і навіть про кількісні його характеристики. За рекомендаціями ВООЗ, для визначення чисельності (ступеня паразитемії) можна керуватися результатами паразитоскопії, якщо:

— при 5-хвилинному перегляді товстої краплі можна виявити не більше ніж 10 плазмодіїв; це орієнтовно відповідає кількості від 5 до 50 плазмодіїв в 1 мкл і розцінюється як паразитемія +;

— паразитів небагато, але вони трапляються в перших же полях зору — 50—500 в 1 мкл, тоді це паразитемія ++;

— паразити є майже в кожному полі зору, часто по кілька штук — 500—5000 в 1 мкл, це паразитемія +++;

— паразитів багато, вони вкривають усе поле зору — більше ніж 5000 в 1 мкл, це паразитемія ++++.

Існує і більш точний метод підрахунку, що ґрунтується на порівнянні кількості паразитів із кількістю формених елементів крові — лейкоцитів або еритроцитів.

Якщо за результатами дослідження товстої краплі крові в лабораторії визначають паразитемію, то це підказка лікарю про розвиток тяжкої форми малярії. Якщо при тропічній малярії в крові виявляють усі стадії трофозоїта і шизонта, то це абсолютна ознака церебральної або іншої ускладненої форми.

Паразитоскопія є також методом контролю лікування хворого: якщо на 3-ю добу терапії зберігається такий само рівень паразитемії, як і перед початком, або навіть зростає, то це засвідчує стійкість паразита до призначеного препарату.

Однак при високих рівнях захворюваності на малярію, коли потрібно провести велику кількість паразитоскопічних досліджень, у польових умовах, коли необхідно протестувати жителів віддалених сільських місцевостей, де зареєстровано більшість випадків захворювання на малярію, цей метод має певні обмеження і потребує тривалого часу. На якість його проведення впливає ще низка чинників: правильність технологічних стадій оброблення товстої краплі й, особливо, тонкого мазка, досвідченість лаборанта під час мікроскопії та оцінювання отриманих візуальних даних та ін. З успіхом у розвинених країнах використовують ПЛР, ДНК-ампліфікацію, магнітно-оптичне визначення малярійного пігменту (гемозоїну), але ці методи недоступні в більшості ендемічних країн.

Тому в сучасних умовах ВООЗ рекомендує масове застосування експрес-методів в осередках малярії для швидкої повноцінної діагностики і початку невідкладного лікування. На 2010 р. ВООЗ сертифікувала 16 таких методів. Вони ґрунтуються на виявленні розчинних антигенів плазмодіїв на основі ІХА та РНІФ. Так, основним у діагностиці тропічної малярії є виявлення методом ІХА гістидинумісного протеїну-2 (PfHRP2) та паразитарної ЛДГ, що є специфічним для P. falciparum. Для орієнтовної діагностики також за допомогою ІХА визначають панмалярійний антиген (альдолазу), наявний в усіх видів плазмодіїв.

Як і мазки крові, ці експрес-тести можуть дати псевдонегативні результати у пацієнтів із дуже низькою паразитемією; їх необхідно повторити, якщо результати спочатку негативні, а діагноз залишається невідомим.

На сучасному етапі ВООЗ не вважає доцільним для діагностики малярії застосовувати серологічні методи, що ґрунтуються на виявленні антитіл у крові. Вони не спрацьовують в ендемічних регіонах як маркери гострого процесу через велику кількість людей, які мають нестерильний імунітет. Тому ці методи застосовують виключно у широкомасштабних епідеміологічних дослідженнях.

## ЛІКУВАННЯ

На сьогодні лікування малярії, особливо тропічної, є проблемним питанням через високий рівень стійкості збудника до хіміопрепаратів, яка зростає дуже швидко. Відповідно до рекомендацій ВООЗ виділяють протималярійні засоби для купірування клінічних проявів малярії, а також для радикального й попереднього лікування хвороби. Крім того, усі препарати поділяють на три групи:

1. Гематошизотропні (ті, що діють на еритроцитні форми плазмодіїв): хлорохін, хінін, амодіахін, піриметамін, галофантрин, люмефантрин, сульфадоксин/піриметамін, мефлохін, атовахін-прогуаніл, доксициклін, кліндаміцин, препарати артемізиніну (артеметр, артезунат, дигідроартемізин, артемотил).

2. Гістошизотропні (ті, що діють на тканинні форми плазмодіїв): примахін, хіноцид. Ці препарати доцільні лише при вівакс- та овале-малярії через наявність брадизоїтів у гепатоцитах і можливе виникнення пізніх проявів.

Іноді ці дві групи об'єднують в одну, називаючи її шизотропними препаратами.

3. Гамонтотропні (ті, що діють на гамонти): піриметамін, примахін, хінін, хіноцид, гідрооксихлорохін. Їх застосування доцільне лише при тропічній малярії, тому що саме гамонти цього виду можуть існувати в крові протягом 5—7 діб навіть після закінчення еритроцитної стадії, тоді як гамонти інших збудників малярії, якщо не потрапили в організм комара, гинуть через кілька годин після утворення. Застосування при тропічній малярії хініну призводить до швидкої загибелі гамонтів.

На сучасному етапі лікування малярії потрібно розрізняти три напрями:

*1-й напрям – лікування нетропічної малярії:* при вівакс- чи овале-малярії використовують хлорохін 0,025 г/кг на добу впродовж 3 діб + примахін 0,00025 г/кг 1 раз на добу протягом 14—21 доби.

У регіонах з наявністю хлорохін-резистентних плазмодіїв рекомендованими є схеми артемізин-комбінованої терапії (до складу якої входять АКТ), що містять мефлохін або люмефантрин, хоча артезунат + амодіахін також можуть бути ефективними в деяких регіонах. Резервна схема: амодіахін 0,03 г/кг на добу протягом 3 діб + примахін 0,00025 г/кг 1 раз на добу протягом 14—21 доби. Якщо вівакс- чи овале-малярію виявляють у країнах Південно-Східної Азії та Океанії, примахін застосовують у дозі 0,0005 мг/кг.

Для лікування чотириденної малярії призначають хлорохін 0,025 г/кг на добу впродовж 3—5 діб чи амодіахін 0,03 г/кг на добу. Застосування примахіну при цьому виді малярії недоцільне.

*2-й напрям – лікування тропічної малярії:* натепер майже в усіх регіонах поширення тропічної малярії її збудник став стійким до основного гематошизотропного препарату 50—80-х років XX ст. — хлорохіну. Нині найефективнішим методом лікування тропічної малярії ВООЗ вважає комбіноване використання похідних артемізиніну і будь-якого іншого гематошизотропного протималярійного препарату (артемізинін-комбінована терапія, або АКТ). Так само потрібно лікувати випадки малярії, спричинені мавпячими плазмодіями.

Для лікування неускладненої нетяжкої тропічної малярії у дорослих використовують: артеметр + люмефантрин (1 таблетка містить 0,02/0,12 г відповідно) по 4 таблетки в 1-й день і 4 таблетки через 8 год, далі по 4 таблетки 2 рази на добу ще протягом 2 днів; артезунат + амодіахін (1 таблетка містить 0,1/0,27 г відповідно) — по 2 таблетки на добу протягом 3 днів; артезунат + мефлохін (0,2/0,5 г) по 1 таблетці протягом 3 днів; артезунат + сульфадоксин/піриметамін (0,05/0,5/0,025 г) по 2 таблетки 2 рази в 1-й день, потім по 2 таблетки 1 раз на добу ще 2 дні. Препарати у фіксованих дозах призначають залежно від регіону через різну стійкість збудника до неартемізинінового компонента АКТ.

Також зараз існують комбінації другої лінії: дигідроартемізин + піпераквін, артемотил з мефлохіном або люмефантрином.

При тяжкій малярії слід негайно призначати повні дози ефективного парентерального (або ректального) протималярійного препарату з подальшим уведенням повної дози АКТ пероральним шляхом. Для парентерального лікування тяжкої малярії доступні два класи лікарських препаратів: похідні артемізиніну (артесунат або артеметер) та алкалоїди цинхони (хінін і хінідин). Парентеральний артесунат є препаратом вибору для лікування тяжкої малярії.

*3-й напрям – лікування тяжких форм церебральної тропічної малярії та її ускладнень*: артезунат (2,4 мг/кг) через 12, 24 год внутрішньовенно, потім щоденно з подальшим переходом на вживання протималярійних препаратів внутрішньо; хінін внутрішньовенно в дозі 0,02 г/кг, потім кожні 8 год по 0,01 г/кг + доксициклін (100 мг 2 рази на добу) або артеметр 0,0032 г/кг внутрішньом'язово чи ректально (внутрішньовенне застосування артеметру протипоказане).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, лікування тропічної малярії слід проводити з урахуванням географічного регіону, де досконально вивчена чутливість плазмодіїв до препаратів. У зв'язку з цим ВООЗ щорічно оновлює матеріали "Міжнародні подорожі і здоров'я", де описує інформацію, необхідну мандрівникам. У цих матеріалах наведено перелік країн, в яких існує ризик зараження малярією, та препарати, рекомендовані для профілактики і лікування.

До речі, препарати артемізинінового ряду, хінін, примахін та деякі інші в Україні взагалі не зареєстровані.

Лікування тяжких форм тропічної малярії потребує інтенсивної терапії або реанімації. Відразу після підтвердження діагнозу і визначення рівня паразитемії слід визначити масу тіла хворого й розпочати внутрішньовенне введення хініну. Одночасно проводять інтенсивну патогенетичну терапію, що має низку особливостей. Необхідно визначити групу крові, гематокрит, а також концентрацію глюкози, сечови-

ни і креатиніну. Якщо у хворого з'являються ознаки гіпервентиляції, ціанозу, слід контролювати газовий склад крові. Хворих у коматозному стані потрібно покласти на бік, оскільки у них часто виникають блювання і судоми. Ректальна температура не повинна перевищувати 38,5 °С; для цього використовують усі можливі способи фізичного зниження температури, призначають жарознижувальні препарати, але ацетилсаліцилова кислота протипоказана. Слід забезпечити погодинний контроль за сечовиділенням. Якщо з'являються будь-які сумніви щодо стану водного балансу, уводять центральний венозний катетер і розпочинають регідратацію для підтримання сечовиділення. Занадто енергійне введення рідини може ускладнитися набряком легень. ЦВТ слід підтримувати на рівні не вище 5 см вод. ст. Хворим, у яких олігурія є маркером ГНН, показаний гемодіаліз (ефективність перитонеального діалізу при тропічній малярії визнана низькою). Переливання препаратів крові доцільне, якщо гематокрит нижчий ніж 20 %. Тяжка малярія супроводжується шлунково-кишковими кровотечами, однак їх частота знизилася з того часу, як відмовилися від використання гепарину і ГКС. Хоча тромбоцитопенія при малярії — ознака досить часта, клінічно виражений ДВЗ-синдром трапляється вкрай рідко. ГКС, манітол і гепарин не лише неефективні при лікуванні церебральної форми малярії, а й негативно впливають на стан хворого, тому використовувати зазначені препарати не рекомендується. Ефективність лікування оцінюють за зміною клінічного стану хворого (наприклад, відновлення свідомості при церебральній формі), зниженням температури тіла, зникненням паразитемії. Визначення рівня паразитемії слід проводити 2 рази на добу аж до її зникнення, при рецидиві гарячки дослідження крові на наявність малярійних плазмодіїв повторюють. Якщо стан хворого не поліпшується або погіршується раптово на тлі проведеного лікування, не можна виключати можливість розвитку гіпоглікемії або ІТШ. Корекція гіпоглікемії утруднена; вона схильна до рецидиву, особливо за наявності зумовленої хініном гіперінсулінемії.

З меншою інтенсивністю, але подібну патогенетичну терапію застосовують і при легшому перебігу тропічної малярії та лікуванні інших видів малярії.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Загальна профілактика.* Малярія реєструється в тих регіонах світу, де густота популяцій як малярійних комарів, так і інвазованого населення перевищує певний критичний рівень, необхідний для стійкої передачі плазмоїдів. Протиепідемічні заходи проводять для зменшення густоти обох популяцій до рівнів, достатньо низьких для того, щоб перервати ланцюг передачі збудника хвороби. До важливих заходів профілактики належать знищення місць виплоду переносника, оброблення водойм інсектицидами залишкової дії, використання москітних сіток і репелентів, ефективне лікування хворих, а також проведення великомасштабних програм хіміотерапії серед деяких груп населення.

Якщо не вкладати великі кошти в осушення боліт, боротьбу з комарами, виявлення джерел інфекції, то малярія швидко повертає втрачені позиції. Так, у 1967 р. на о. Цейлоні у результаті проведення комплексу протиепідемічних заходів захворюваність різко знизилась і було виявлено всього 100 хворих, але в 1968—1969 рр. припинення цих заходів через брак коштів призвело до появи більше ніж 2,5 млн хворих на малярію. Існує постійний ризик виникнення малярії у будь-якій країні, де вона раніше траплялася як ендемічна інфекція. План тотального викорінення малярії в світі, що колись обговорювався у ВООЗ, нині поступився місцем програмі зменшення захворюваності й зниження рівня смертності від неї.

Основи *індивідуальної профілактики* малярії, особливо для мандрівників в ендемічні регіони, у міжнародному медичному просторі описують як абревіатуру "ABCD":

- Awareness ("поінформованість") — усвідомлення того, що існує ризик захворювання на малярію.
- Bites ("укуси") — запобігання укусам комарів:

— перебування у приміщенні після заходу сонця, за необхідності виходу — використання довгого одягу для захисту відкритих ділянок шкіри;

— використання москітних сіток, просочених перитрином, на вікнах, занавісок із марлі на вході у приміщення;

— застосування інсектицидних аерозолів, випарників;

— примусова вентиляція;

— нанесення на шкіру протимоскітних засобів на ніч, просочування одягу репелентами.

- Compliance ("прихильність") — спонукання до застосування хіміопрофілактики:

— уживання хлорохіну по 0,05 г 1 раз на тиждень у регіонах, де поширена нетропічна малярія, починаючи за 1 тиж. до поїздки і протягом усього періоду перебування там. Подальше його вживання після повернення без проведення лабораторної діагностики ВООЗ нині вважає недоцільним;

— уживання атоваквону/прогуанілу (маларону) по 1 таблетці на день протягом усього періоду перебування в ендемічному регіоні; розпочати вживання слід за 1—2 дні до подорожі в такий регіон і продовжувати протягом 7 днів після повернення;

— уживання інших протималярійних препаратів у регіонах поширення тропічної малярії або хлорохін-стійкої іншої малярії згідно з рекомендаціями ВООЗ для кожного окремого регіону.

- Diagnosis ("діагностика") — у разі появи перших ознак хвороби — негайне звернення до лікарів, особливо в регіонах, де поширена тропічна малярія, щоб швидко встановити діагноз й отримати ургентне лікування.

На думку експертів ВООЗ, інформування пацієнтів про ризик захворювання на малярію й розпізнавання симптомів є пріоритетними цілями консультацій мандрівників перед подорожжю в ендемічні регіони, що повинні робити спеціалісти з медицини подорожей.

Також пріоритетними напрямами боротьби з малярією ВООЗ вважає введення в дію вакцини проти малярії на основі білків плазмодіїв, яка натепер проходить клінічні випробування, та створення генетичних популяцій комарів, що не зможуть давати потомства.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Малярія — найпоширеніша в світі трансмісивна протозойна хвороба, спричинювана найпростішими, яка уражує велику кількість людей і тварин.
- Людині малярія передається при укусах комарів роду Anopheles; вона супроводжується пароксизмальною гарячкою, гепатоспленомегалією, анемією і характеризується хронічним рецидивним перебігом.
- Щорічно малярія загрожує близько 40 % населення Землі, кожен рік понад 216 млн осіб хворіють на малярію. Кожні 1,5 хв у світі від малярії помирає 1 дитина, щорічно від цієї хвороби гине близько 445 тис. осіб, 90 % смертей від малярії зареєстровано в країнах Африки на південь від Сахари, а 98 % випадків загальної летальності від малярії припадає на її тропічний вид.
- У людини захворювання спричинюють 4 види: P. falciparum — збудник тропічної малярії, P. vivax — збудник вівакс-малярії, P. malariae — збудник чотириденної малярії й P. ovale — збудник овале-малярії.
- Малярійні плазмодії проходять складний цикл розвитку зі зміною хазяїнів. Статевий цикл (спорогонія) відбувається в організмі комара, а безстатевий (шизогонія) — у клітинах хребетного хазяїна, зокрема людини.
- Основним джерелом малярії є людина, у крові якої циркулюють особливі статеві клітини — гамонти. Це може бути як хвора людина із проявами хвороби, так і гамонтоносій.
- Основний механізм зараження людини — трансмісивний (через укус комара). Зрідка можлива шизонтна малярія — передача плазмодіїв із кров'ю зараженої людини при гемотрансфузіях, уведенні кустарно виготовлених наркотичних речовин, у разі ушкодження плаценти (внутрішньоутробне зараження плода), під час пологів тощо.
- Сприйнятливість до малярії дуже висока. Однак жителі Африки (особливо Західної Африки) негроїдної раси та їхні нащадки-мулати стійкі до вівакс-малярії. Через неповноцінність еритроцитів і гемоглобіну до малярії стійкі й гетерозиготні хворі на серпоподібноклітинну анемію, таласемію, овалоцитоз Східної Азії, із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, наявністю фетального гемоглобіну.
- Тропічна малярія поширена в країнах тропічного і субтропічного поясу. Вівакс-малярія є найпоширенішою в світі і трапляється на всіх континентах, за виключенням Антарктиди. Чотириденну малярію достатньо часто реєструють у країнах Африки на південь від Сахари, на великій частині Південно-Східної Азії, Індонезії, на багатьох островах Західної частини Тихого океану і поблизу басейну Амазонки в Південній Америці, але її ареал неоднорідний у географічних регіонах. Найбільш своєрідний ареал P. ovale — західна частина Тропічної Африки, острови Філіппін і Східної Індонезії, Індія, Пакистан й Індокитай.
- Після багаторазової перенесеної малярії поступово формується нестабільний нестерильний імунітет. Найшвидше він формується в ендемічних осередках вівакс-малярії, найтриваліше — при тропічній малярії.
- У людини після укусу комара в кров потрапляють спорозоїти, що в гепатоцитах упродовж інкубаційного періоду проходять першу фазу нестатевого циклу розвитку плазмодіїв — тканинну шизогонію. При зараженні P. vivax і P. ovale деякі із цих спорозоїтів дуже тривалий час (іноді до 1,5 року) не проявляють активності всередині гепатоцита. Їх називають брадизоїтами на відміну від звичайних тахізоїтів, що розвиваються швидко.
- Після дозрівання в гепатоциті тканинні форми потрапляють в еритроцити — починається еритроцитарна шизогонія. Плазмодій проходить послідовно дві основні стадії — трофозоїта і шизонта. Цикл еритроцитарної шизогонії при чотириденній малярії триває 72 год, при всіх інших — 48 год. Частина тканинних мерозоїтів, потрапивши в еритроцити, перетворюється не на шизонти, а на гамонти.
- Еритроцитарна шизогонія у збудника тропічної малярії, на відміну від інших видів, відбувається в капілярах внутрішніх органів, особливо в ЦНС, що зумовлює властивий цій малярії тяжкий перебіг із розвитком церебральної форми та численних ускладнень. Особливістю ураження є дуже виражена анемія.
- Основним проявом малярії є гарячка, у типових випадках розвиваються малярійні пароксизми, що мають досить чітку стадійність: озноб, гарячка, профузне потовиділення.
- У перебігу будь-якої малярії малярійні пароксизми можуть змінюватися латентними періодами, з появою згодом ранніх (еритроцитарних) рецидивів. При вівакс- та (значно рідше) овале-малярії після ранніх (еритроцитарних) рецидивів може настати тривалий пізній латентний період, після якого можливі віддалені (тканинні) рецидиви.
- При церебральній формі тропічної малярії внаслідок сладжа еритроцитів у капілярах мозку розвивається симетрична енцефалопатія, що має вигляд глибокої коми у хворого без ознак вогнищевого ураження нервової системи. Виділяють три стадії розладів вищої нервової діяльності при церебральній формі тропічної малярії: *сомноленцію* (прекому), *сопор* (глибшу прекому зі слабкими проблисками свідомості) і справжню *кому* з повною непритомністю.
- Основними ускладненнями малярії є гемоглобінурійна гарячка, розрив селезінки, алгід, ГНН, гепатит, виражена анемія.

- При будь-якому підвищенні температури тіла в перші 2 роки після приїзду з ендемічної зони, при гарячці тривалістю понад 5 діб, якщо її не можна пояснити клінічними симптомами, при появі гарячки протягом 14 діб після переливання еритроцитарної маси потрібно проводити специфічне обстеження на малярію. За наявності тромбоцитопенії, надмірної кількості атипових лімфоцитів, підвищеної активності ЛДГ експерти ВООЗ також вважають за потрібне проведення комплексу специфічних досліджень у таких пацієнтів.
- Основним специфічним методом діагностики малярії є паразитоскопія, що ґрунтується на виявленні паразитів у пофарбованих препаратах крові (товста крапля і мазок). Паразити можуть бути наявними в крові не тільки під час малярійних пароксизмів і міжнападових періодів, що йдуть один за одним, а й упродовж тривалих латентних періодів. У сучасних умовах ВООЗ рекомендує масове застосування експрес-методів в осередках малярії для швидкої повноцінної діагностики та початку невідкладного лікування. Вони ґрунтуються на виявленні розчинних антигенів плазмодіїв за допомогою ІХА та РНІФ.
- Усі препарати для лікування малярії поділяють на три групи: гематошизотропні, гістошизотропні, гамонтотропні. Для лікування чотириденної малярії застосовують хлорохін або інші гематошизотропні препарати, для лікування вівакс- й овале-малярії — хлорохін (або інші гематошизотропні препарати) і примахін (або інші гістошизотропні препарати).
- При тропічній малярії застосовують АКТ, при церебральній формі основним препаратом залишається хінін у комбінації з доксицикліном або похідними артемізиніну.
- Протиепідемічні заходи проводять для зменшення густоти популяцій комарів і гаметоносіїв до рівнів, достатньо низьких для того, щоб перервати ланцюг передачі збудника. До важливих заходів профілактики належать ліквідація місць виплоду переносника, оброблення водойм інсектицидами залишкової дії, захист людей від укусів, ефективна швидка діагностика та лікування хворих, а також проведення великомасштабних програм хіміотерапії серед деяких груп населення.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення малярії.
2. Яка актуальність малярії на сучасному етапі?
3. Яка етіологія захворювання?
4. Дайте характеристику циклу розвитку плазмодіїв.
5. Схарактеризуйте джерела інфекції при малярії.
6. Які механізми передачі збудника людині?
7. Дайте характеристику стійкості до малярії та імунітету.
8. Опишіть загальні характеристики патогенезу малярії.
9. Які особливості тканинної шизогонії при вівакс- та овале-малярії?
10. Які особливості еритроцитарної шизогонії при тропічній малярії?
11. Які особливості патогенезу при тропічній малярії?
12. Опишіть первинну атаку і загальні прояви при малярії.
13. Опишіть стадійність малярійного пароксизму.
14. Назвіть особливості перебігу різних видів малярії.
15. Перерахуйте ускладнення малярії.
16. Укажіть особливості паразитологічної діагностики малярії.
17. На чому ґрунтуються швидкі тести для діагностики малярії?
18. Дайте загальну характеристику протималярійних препаратів.
19. За допомогою яких препаратів проводять лікування тропічної малярії та церебральної її форми?
20. Назвіть заходи профілактики малярії.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Який збудник не спричиняє малярію у людини?**

A. P. ovale
B. P. falciparum
C. P. vivax
D. P. draconis
E. P. malariae

**2. Який механізм передачі малярії?**

A. Контактний
B. Фекально-оральний
C. Трансмісивний
D. Повітряно-краплинний
E. Усі відповіді правильні

**3. Переносником малярії є:**

A. Мокреці
B. Блохи
C. Воші
D. Кліщі
E. Комарі

**4. При якому виді малярії інкубаційний період може бути найтриваліший?**

A. Вівакс
B. Овале
C. Тропічній

D. Чотириденній

E. Шизонтній

5. **В яких клітинах організму відбувається тканинна шизогонія?**

A. Ентероцитах

B. Гепатоцитах

C. Еритроцитах

D. Нефроцитах

E. Кардіоміоцитах

6. **Яка малярія вважається найбільш небезпечною?**

A. Вівакс

B. Чотириденна

C. Тропічна

D. Овале

E. Шизонтна

7. **Який прояв завжди виникає у неімунних хворих на первинну малярію?**

A. Діарея

B. Кашель

C. Гарячка

D. Нежить

E. Артралгія

8. **Який препарат є основним у лікуванні церебральної форми тропічної малярії?**

A. Хлорохін

B. Кліндаміцин

C. Примахін

D. Хінін

E. Прогуаніл

9. **Який препарат застосовують для переривання тканинної шизогонії?**

A. Примахін

B. Хінін

C. Доксициклін

D. Кліндаміцин

E. Хлорохін

10. **Який засіб неефективний для захисту від укусів комарів?**

A. Репеленти

B. Москітні сітки

C. Випарники

D. Аерозольні інсектициди

E. Уживання хлорохіну

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – D; **2** – C; **3** – E; **4** – A; **5** – B; **6** – C; **7** – C; **8** – D; **9** – A; **10** – E.

# КЛІЩОВИЙ ЕНЦЕФАЛІТ

Кліщовий енцефаліт (лат. *encephalitis acarina*, англ. *tick-borneencephalitis*) – природно-осередкова хвороба, спричинювана РНК-вмісним флавівірусом, що належить до екологічної групи арбовірусних енцефалітів і в типових випадках характеризується гарячкою, ураженням ЦНС із розвитком млявих парезів і паралічів.

Кліщовий енцефаліт є провідною причиною вірусних інфекцій ЦНС у східних, центральних і північних країнах Європи, Північному Китаї, Монголії та Росії. Приблизно про 10–12 тис. клінічних випадків кліщового енцефаліту повідомляють кожного року, але ця цифра, як вважають, значно нижча, ніж фактична. Більшість випадків розвивається в результаті укусів кліщів, отриманих під час активного відпочинку та перебування в лісових районах. Летальність при російському весняно-літньому енцефаліті сягає 25 %, при європейському – 5 %. Актуальності хворобі додає й те, що певна частина випадків енцефаліту супроводжується інвалідизуючими наслідками з боку ЦНС: когнітивними розладами, паралічами тощо.

## ЕТІОЛОГІЯ

Вірус кліщового енцефаліту належить до роду Flavivirus (група кліщових арбовірусних енцефалітів), родини Flaviviridae. Натепер виділяють три різновиди збудника – *далекосхідний* (російський весняно-літній), *західноєвропейський* (колишня назва – центральноєвропейський, хоча в МКХ-10 він зареєстрований саме під цією старою назвою) і *сибірський* (колишня назва – західносибірський), які відрізняються один від одного біологічними властивостями. Віріони кліщового енцефаліту мають сферичну форму. Нуклеокапсид оточений зовнішньою ліпопротеїновою оболонкою, в яку занурені шипи, що містять глікопротеїди із гемаглютинувальними властивостями. Нуклеокапсид містить одноланцюгову РНК. Вірус тривалий час зберігається за низьких температур (оптимальною є –60 °С і нижче), багато років – у висушеному стані, але швидко інактивується за кімнатної температури. Кип'ятіння інактивує його через 2 хв, а в гарячому молоці при 60 °С вірус гине через 20 хв. Швидко інактивують вірус звичайні дезінфекційні засоби, УФО.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Природними резервуарами і переносниками вірусу кліщового енцефаліту є іксодові (Ixodes persulcatus та Ix. ricinus), рідше – гамазові кліщі, дуже рідко – блохи, ґедзі. Додатковими джерелами інфекції можуть бути близько 130 видів диких ссавців, частіше кроти, білки, їжаки, кабани, зайці, а також деякі види птахів. У них інфекція має, як правило, безсимптомний перебіг.

Циркуляція вірусу кліщового енцефаліту в природі здійснюється внаслідок постійного обміну між кліщами, з одного боку, і різними теплокровними тваринами і птахами, що харчуються на землі, з іншого. В організмі кліща вірус розмножується й проникає

в слинні залози і статевий апарат, зберігається після зараження довічно, причому забезпечується як трансфазова (личинки, німфа, імаго), так і, в деяких випадках, трансоваріальна передача. Таким чином, кліщі зберігають збудника тривалий час (голодні особини — до 2 років), а трансоваріальна передача забезпечує виживання його в природі, іноді навіть без участі теплокровних хазяїнів.

Зараження людини відбувається трансмісивно (унаслідок укусу кліщів). Іноді виявляють аліментарний шлях зараження — після вживання сирого козячого чи коров'ячого молока або виготовлених із нього продуктів, контамінованих виділеннями кліщів. У цьому випадку виникають сімейні спалахи захворювання як результат уживання одного продукту.

Сприйнятливість людей висока. Захворюваність має весняно-літню сезонність через життєвий цикл кліщів, які активні навесні й улітку. Кліщовий енцефаліт поширений по всій території Європи та Азії в лісових і лісостепових зонах. В організмі Ix. persulcatus розмноження вірусу відбувається інтенсивніше, тому при нападі кліща цього виду, як правило, ймовірність отримання більшої дози завжди вища, ніж при нападі Ix. ricinus. Не виключено, що вірулентність збудника, переданого Ix. persulcatus, вища, оскільки в його організмі створюються сприятливіші умови для розмноження вірусу. Ix. persulcatus (тайговий кліщ) поширений переважно в Азіатській частині Росії, в Європейській частині його ареал від Уралу спрямований у північно-західному напрямку — до Карелії. Ix. ricinus поширений в Європі від Атлантичного океану до Уралу. Відповідно, у місцевостях, де домінує Ix. persulcatus, ураження людини кліщовим енцефалітом частіше супроводжується вираженим клінічним перебігом із частою інвалідизацією і летальним наслідком. Отже, тяжкість перебігу хвороби в людини визначається різновидом збудника, видом кліща, який нападає, а також тривалістю смоктання крові: що довше кліщ харчується кров'ю людини, то ймовірніше зараження більшою дозою збудника. Якщо раніше кліщовий енцефаліт вважали професійною хворобою лісорубів, лісників, працівників лісової промисловості, то останніми роками серед хворих на кліщовий енцефаліт різко зросла і продовжує збільшуватися частка городян, причому це відбувається насамперед за рахунок великих міст. Городяни заражаються в приміських лісах, лісопарках, на індивідуальних присадибних ділянках, а також на великій відстані від міста під час відпочинку в лісі.

Після перенесеної хвороби формується стійкий імунітет, повторні випадки захворювання не відзначаються. Імунологічні дослідження в природних осередках кліщового енцефаліту показали, що місцеве населення значною мірою має специфічний захист від інфекції, хоча абсолютна кількість таких несприйнятливих осіб у минулому не хворіли на кліщовий енцефаліт. Це явище зумовлене однією з особливостей епідеміології захворювання — переважання безсимптомних форм. Співвідношення епідемічних і маніфестних форм інфекції варіює від 12 : 1 до 90 : 1, у результаті чого в епідемічних осередках інфекції відбувається масова латентна імунізація населення і формування імунного прошарку, що збільшується з віком. Ці само спостереження показують, що для розвитку маніфестних форм кліщового енцефаліту необхідні досить високі дози збудника, які в природних умовах далеко не завжди потрапляють в організм людини.

## ПАТОГЕНЕЗ

Після потрапляння вірусу внаслідок укусу кліща первинна його репродукція відбувається в клітинах СМФ (адсорбція вірусу, рецепторний ендоцитоз, "роздягання" РНК). Потім у клітині починається реплікація РНК і білків капсиду, утворюється зрілий віріон. Шляхом пупкування через модифіковані мембрани ендоплазматичної сітки вібріони збираються у везикули, які транспортуються до зовнішньої клітинної мембрани і залишають клітину. Настає період вірусемії, вторинна репродукція відбувається в регіонарних лімфатичних вузлах, клітинах печінки, селезінки та ендотелію судин, потім вірус потрапляє в рухові нейрони передніх рогів шийної частини спинного мозку, клітини мозочка і м'якої мозкової оболони. Збудник із місць первинної локалізації може поширюватися лімфогенним і периневральним шляхами.

Під час мікроскопії виявляють гіперемію і набряк речовини мозку та його оболон, інфільтрати з моно- і полінуклеарних клітин, мезодермальну й гліозну реакції. Запально-дегенеративні зміни відбуваються в передніх рогах шийної частини спинного мозку. Характерні деструктивні васкуліти, некротичні вогнища і точкові геморагії. Хронічній стадії кліщового енцефаліту властиві типові фіброзні зміни оболон головного мозку з утворенням спайок і арахноїдальних кіст, виражена проліферація глії. Найтяжчі необоротні ураження виникають у клітинах передніх рогів шийних сегментів спинного мозку. Рідкісні випадки ураження нижніх кінцівок при кліщовому енцефаліті не відповідають частоті присмоктування кліщів на ділянках шкіри, які іннервуються корінцями поперекових і крижових сегментів спинного мозку, що свідчить про певну тропність вірусу до нейронів саме шийних сегментів та їх аналогів у бульбарних відділах довгастого мозку.

Можливе тривале вірусоносійство із різними проявами і наслідками: латентна інфекція (вірус інтегрований із клітиною або існує в дефектній формі), персистивна інфекція (вірус репродукується, але не спричиняє клінічних проявів), хронічна інфекція (вірус репродукується і зумовлює клінічні прояви з рецидивним, прогресивним або регресивним перебігом), повільна інфекція (вірус репродукується після тривалого інкубаційного періоду, спричиняє клінічні прояви з неухильним прогресуванням, що призводить до смерті).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у розділі I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Вірусні інфекції ЦНС" виділяють:

A84 Кліщовий вірусний енцефаліт:
- A84.0 Далекосхідний кліщовий енцефаліт [російський весняно-літній енцефаліт]
- A84.1 Центральноєвропейський кліщовий енцефаліт

Інкубаційний період триває 7—14 днів, іноді він скорочується до 4 днів (при аліментарному зараженні) або збільшується до 2 міс. Клінічна картина гострого періоду проявляється трьома основними синдромами: загальноінфекційним, менінгеальним і вогнищевими ураженнями нервової системи різної локалізації. На місці присмоктування кліща іноді можна помітити кільцеву еритему або гіперемію з інфільтратом.

Продромальні ознаки спостерігаються рідко і проявляються слабістю, нездужанням, розбитістю; іноді виникають незначний біль у м'язах шиї і плечового пояса, відчуття оніміння, головний біль (1—2 дні). Частіше хвороба починається гостро з підвищення температури тіла до фебрильних цифр. При доброякісному перебігу гарячковий період триває від кількох годин до кількох діб (у середньому 3—5 днів), супроводжується загальною слабістю, головним болем, нудотою. У певної частини хворих інших симптомів не спостерігають, ураження ЦНС не виникають.

В інших випадках на тлі значно виражених ознак загальної інтоксикації з'являються симптоми ураження мозкових оболон (менінгеальні ознаки). Менінгеальний синдром виражений, спинномозкова рідина прозора, іноді трохи опалесцентна, тиск її підвищений; характерний помірний лімфоцитарний плеоцитоз. Зміни у спинномозковій рідині зберігаються доволі тривалий час (від 2—3 тиж. до кількох місяців) і не завжди супроводжуються менінгеальною симптоматикою. Тривалість гарячки — 7—14 днів. Завжди настає одужання.

При тяжчому перебігу (розвитку власне енцефаліту або менігоенцефаліту) спостерігають марення, галюцинації, психомоторне збудження із втратою орієнтації у просторі й часі. Хворий загальмований, апатичний, відчуває страх і неспокій. Обличчя, кон'юнктиви і шия гіперемовані, судини склер ін'єктовані. Багато хворих скаржаться на світлобоязнь і сльозотечу. Язик вкритий білуватим нальотом. Слизова оболонка верхніх дихальних шляхів часто гіперемована. Пульс частий, сповільнений або відповідає температурі тіла. АТ знижений. Тони серця приглушені. Живіт здутий. Нерідко виникає диплопія. При дифузній мозковій симптоматиці спостерігають виражені розлади свідомості, можливі марення, психомоторне збудження, епілептичні напади аж до епілептичного статусу, розсіяні вогнища органічного ураження мозку у вигляді псевдобульбарних розладів (порушення дихання різного типу, розлади з боку ССС, ознаки ННГМ), нерівномірні глибокі та асиметричні патологічні рефлекси, центральні парези мімічних м'язів і м'язів язика. При вогнищевій мозковій симптоматиці швидко розвиваються геміпарези, парези після джексонівських судом, центральні монопарези, міоклонії, епілептичні напади, рідше — підкіркові й мозочкові синдроми. У рідкісних випадках (як наслідок порушення вегетативних центрів) можливий синдром шлункової кровотечі з кривавим блюванням. Характерні вогнищеві ураження VII, IX, X, XI та XII, рідше — III, IV, V, VI пар черепних нервів. Пізніше може розвинутися епілепсія Кожевнікова, коли на тлі постійного гіперкінезу виникають епілептичні напади із непритомністю.

У певної частини хворих після описаного вище продромального періоду з'являються різко виражений больовий синдром і періодичні посмикування м'язів фібрилярного або фасцикулярного характеру, що відображають ушкодження клітин передніх рогів довгастого і спинного мозку. Найбільш характерна локалізація болю у м'язах шиї, особливо по задній поверхні, у ділянці надпліч і верхніх кінцівок. Раптово може виникнути слабкість у будь-якій кінцівці або поява відчуття оніміння в ній (згодом там нерідко розвиваються виражені рухові розлади). З часом на тлі фебрильної гарячки і загальномозкових симптомів розвиваються мляві парези шийно-плечової або шийно-грудної локалізації, інтенсивність яких може наростати протягом кількох днів, а іноді до 2 тиж. Спостерігають такі симптоми: звисання голови на груди, гордовита постава, згорблена сутула поза.

Поліомієлітоподібні порушення можуть поєднуватися із провідниковими, зазвичай пірамідними: мляві парези верхніх кінцівок і спастичні парези нижніх кінцівок, поєднання атрофії м'язів і гіперфлексії в межах однієї паретичної кінцівки. Наростання рухових розладів триває до 7—12 днів. Наприкінці 2—3-го тижня хвороби розвивається атрофія уражених м'язів. Іноді поліомієлітоподібних проявів не спостерігають, але виникають біль за ходом нервових стовбурів, парестезії (відчуття повзання мурашок, поколювання). Визначають симптоми Лассега і Вассерманна. З'являються розлади чутливості в дистальних відділах кінцівок за поліневритичним типом. Як і інші нейроінфекції, кліщовий енцефаліт може перебігати за типом висхідного спінального паралічу Ландрі. Мляві паралічі в цих випадках починаються з ніг і поширюються на м'язи тулуба і верхніх кінцівок. Параліч може починатися і з м'язів плечового пояса, охоплювати шийні м'язи і хвостову групу ядер довгастого мозку.

Усі ці прояви можуть виникати при варіантах, спричинених різними видами збудника. Однак при *далекосхідному кліщовому енцефаліті* у значної кількості хворих розвиваються виражені й тяжкі ураження ЦНС. Хвороба починається гостро, навіть стрімко, перебігає тяжко, часто закінчується смертю хворих; нерідко можлива інвалідизація.

Для клінічної картини *центральноєвропейського кліщового енцефаліту* характерна двохвильова гарячка. Перша стадія триває 2—4 дні й відповідає періоду вірусемії. Вона супроводжується неспецифічною симптоматикою, включаючи гарячку, нездужання, втрату апетиту, біль у м'язах і головний біль, нудоту та/або блювання. У 70 % випадків хвороба зазнає зворотного розвитку. Лише у 30 % хворих після першої стадії настає ремісія (5—8 діб), а згодом розвивається друга стадія, що супроводжується ураженням ЦНС, включаючи менінгіт (більша кількість хворих) та/або енцефаліт (незначна кількість хворих). При аліментарному зараженні часто виявляють і гепатолієнальний синдром.

Від моменту інфікування й надалі, навіть після гострого періоду, вірус кліщового енцефаліту може зберігатися в ЦНС в активній формі. У цих випадках

інфекційний процес не завершується, а переходить у фазу хронічної (прогредієнтної) інфекції. Хронічна інфекція може перебігати в латентній формі і проявлятися через кілька місяців і років під дією певних провокувальних чинників.

## УСКЛАДНЕННЯ

При всіх вищеописаних клінічних формах кліщового енцефаліту можуть спостерігатися епілептиформні напади, гіперкінетичний синдром і деякі вогнищеві ознаки ураження нервової системи. Смерть може настати внаслідок зупинки дихання, ННГМ. Після гострої фази можуть розвиватися паралічі, особливо м'язів плечового пояса, неврити черепних нервів, атрофія м'язів тощо.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика ґрунтується на характерних вогнищевих ураженнях ЦНС і даних епідеміологічного анамнезу.

У крові помірний нейтрофільний лейкоцитоз зі зрушенням формули вліво, певне збільшення ШОЕ. У спинномозковій рідині за наявності менінгіту чи менінгоенцефаліту виявляють серозні зміни з незначною білково-клітинною дисоціацією.

*Специфічна діагностика.* Остаточний діагноз установлюють з урахуванням результатів серологічного дослідження.

Серологічна діагностика ґрунтується на дослідженні парних сироваток крові, узятих з інтервалом 2—3 тиж., за допомогою РЗК і РПГА. Діагностичне значення має наростання титру антитіл у 4 рази і більше. Підвищення рівня антитіл у віддалений період (через 2—3 міс.) спостерігають в осіб, яких лікували імуноглобуліном. Також використовують ІФА.

## ЛІКУВАННЯ

Хворих доцільно лікувати в реанімаційному або інфекційному відділенні лікарні за місцем проживання, тому що довготривале транспортування може погіршити прогноз. Незалежно від клінічної форми у гострий період хвороби необхідно забезпечити суворий ліжковий режим. Рекомендована білкова дієта з підвищеним умістом солей калію.

*Етіотропна терапія* полягає в призначенні гомологічного імуноглобуліну, титрованого проти вірусу кліщового енцефаліту. Препарат має чіткий терапевтичний ефект, особливо при середньотяжкому і тяжкому перебігу хвороби: що раніше ввести імуноглобулін, то швидше настане лікувальний ефект. Його вводять по 6 мл внутрішньом'язово щоденно протягом 3 діб. Вважається, що антитіла нейтралізують вірус (1 мл препарату зв'язує від 600 до 60 000 смертельних доз вірусу), захищають клітину від вірусу, зв'язуючись з її поверхневими мембранними рецепторами, знешкоджують вірус усередині клітини, проникаючи в неї шляхом зв'язування із цитоплазматичними рецепторами. Рекомендують призначати препарати інтерферону, які можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ендолюмбально й ендолімфатично. Слід ураховувати, що високі дози інтерферону мають імунодепресивну властивість, тому доцільно використовувати відносно низькі дози препарату.

*Патогенетична терапія* полягає у проведенні заходів, спрямованих на зменшення інтоксикації. З цією метою застосовують пероральне і парентеральне введення рідини з урахуванням водно-електролітного балансу і КОС. У разі розвитку ННГМ призначення ГКС є необхідним. При бульбарних розладах із порушенням ковтання і дихання від моменту появи перших ознак ГДН хворого переводять на ШВЛ. Для усунення гіпоксії доцільні систематичне введення зволоженого $O_2$ через носові катетери по 20—30 хв щогодини, застосування ГБО, уведення натрію оксибутирату по 0,05 г/кг на добу або діазепаму по 0,02—0,03 г на добу. При психомоторному збудженні використовують літичні суміші. Центральні паралічі лікують міорелаксантами центральної дії (баклофен, тизанідин, толперизон тощо), препаратами, які поліпшують мікроциркуляцію в судинах і трофіку мозку у вогнищах ураження і клітинах, що беруть на себе функцію загиблих структур (алкалоїди барвінку, нікотинова кислота у розчині глюкози внутрішньовенно тощо) у звичайних дозах. Судомний синдром потребує тривалого (4—6 міс.) уживання протиепілептичних засобів (габапентин, карбамазепін, ламотригін тощо).

## ПРОФІЛАКТИКА

*Неспецифічна профілактика.* Для індивідуального захисту від кліщів використовують спеціальний одяг, маски і репеленти. Крім того, оскільки присмоктування кліща відбувається безболісно, періодичний само- і взаємоогляд для своєчасного видалення кліщів, що присмокталися, є вкрай необхідним. Цей захід має велике профілактичне значення, оскільки доза вірусу, достатня для виникнення маніфестної форми інфекції, потрапляє в організм не відразу, і видалення кліща знижує ймовірність розвитку хвороби. При цьому слід пам'ятати, що видаляти кліща, який присмоктався, необхідно обережно, щоб не залишити в ранці ротовий апарат членистоногого. Украй важливо вживати загальносанітарних заходів для профілактики кліщового енцефаліту (благоустрій парків, лісопарків у містах і прилеглих до них лісопаркових зон).

*Специфічна профілактика.* Найважливішим профілактичним заходом є вакцинація груп ризику, насамперед тих, хто прибуває в зону природного осередку, осіб літнього і старечого віку і дітей віком старше 5 років. Для специфічної профілактики кліщового енцефаліту використовують інактивовану культуральну і живу атенуйовану вакцини. Ревакцинацію проводять щорічно протягом 3 років. Особам, яких покусали кліщі, для ургентної профілактики вводять відповідний імуноглобулін.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Кліщовий енцефаліт — природно-осередкова хвороба, спричинена РНК-вмісним флавівірусом, що належить до екологічної групи арбовірусних енцефалітів і в типових випадках характеризується гарячкою, ураженням ЦНС із розвитком млявих парезів і паралічів.
- Натепер виділяють три різновиди вірусу кліщового енцефаліту — далекосхідний (російський весняно-літній), західноєвропейський (центральноєвропейський) і сибірський (західносибірський), які відрізняються один від одного біологічними властивостями.
- Природними резервуарами і переносниками вірусу кліщового енцефаліту є іксодові (Ix. persulcatus та Ix. ricinus), рідше — гамазові кліщі, дуже рідко — блохи, ґедзі. Додатковими джерелами інфекції можуть бути близько 130 видів диких ссавців, частіше кроти, білки, їжаки, кабани, зайці, а також деякі види птахів.
- Зараження людини кліщовим енцефалітом відбувається через укус кліщів. Іноді виявляють аліментарний шлях зараження — після споживання сирого козячого чи коров'ячого молока або виготовлених із нього продуктів, контамінованих виділеннями кліщів.
- Тяжкість перебігу хвороби в людини визначається різновидом збудника, видом кліща, який нападає, а також тривалістю смоктання крові: що довше кліщ харчується кров'ю людини, то ймовірніше зараження більшою дозою збудника.
- Основні запально-дегенеративні зміни відбуваються в передніх рогах шийної частини спинного мозку через тропність вірусу до нейронів саме шийних сегментів та їх аналогів у бульбарних відділах довгастого мозку.
- Клінічна картина гострого періоду складається з трьох основних синдромів: загальноінфекційного, менінгеального і вогнищевих уражень нервової системи різної локалізації. При далекосхідному кліщовому енцефаліті у значної кількості хворих розвиваються виражені й тяжкі ураження ЦНС; хвороба починається гостро, навіть стрімко, перебігає тяжко, часто закінчується смертю хворих; нерідко можлива інвалідизація. Для клінічної картини центральноєвропейського кліщового енцефаліту ураження ЦНС малохарактерне, летальні наслідки нечисленні.
- Остаточний діагноз установлюють з урахуванням результатів серологічного дослідження. Серологічна діагностика ґрунтується на дослідженні парних сироваток крові, узятих з інтервалом 2—3 тиж., за допомогою РЗК і РПГА. Діагностичне значення має наростання титру антитіл у 4 рази і більше. Також використовують ІФА.
- Для лікування застосовують специфічний імуноглобулін, препарати інтерферону. Лікування неврологічних розладів проводять за правилами терапії відповідних синдромів.
- З метою профілактики кліщового енцефаліту використовують вакцинацію, запобігання присмоктуванню кліщів, уведення імуноглобуліну для ургентної профілактики.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення кліщового енцефаліту, укажіть його актуальність на сучасному етапі.
2. Які основні особливості етіології кліщового енцефаліту?
3. Наведіть епідеміологічну характеристику джерел інфекції та шляхи передачі збудника.
4. Укажіть географічні особливості передачі кліщового енцефаліту, категорії ризику, характеристики імунітету.
5. Перерахуйте основні ланки патогенезу кліщового енцефаліту.
6. Наведіть сучасну класифікацію кліщового енцефаліту, загальні клінічні ознаки перебігу без ураження ЦНС.
7. Схарактеризуйте випадки перебігу кліщового енцефаліту з різними ураженнями ЦНС.
8. Назвіть методи діагностики кліщового енцефаліту.
9. Які основні заходи і засоби лікування кліщового енцефаліту?
10. Опишіть методи профілактика кліщового енцефаліту.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Яке твердження не належить до характеристик збудника кліщового енцефаліту?**

A. Це РНК-вмісний вірус

B. Належить до флавівірусів

C. Це ДНК-вмісний вірус

D. Належить до арбовірусів

E. Має три різновиди

**2. Джерелом інфекції при кліщовому енцефаліті є:**

A. Кліщі

B. Собаки

C. Людина

D. Риби

E. Коні

**3. Який основний механізм передачі кліщового енцефаліту?**

A. Контактний

B. Гемоконтактний

C. Повітряно-краплинний

D. Вертикальний

E. Трансмісивний

**4. Найбільші зміни при кліщовому енцефаліті спостерігають у:**

A. Печінці

B. Серці

C. Корі великого мозку

D. Шийних сегментах спинного мозку

E. Травному каналі

**5. Провідним симптомом кліщового енцефаліту є розвиток:**

A. Парезу нижніх кінцівок

B. Парезу плечового пояса

C. Тетрапарезу

D. Правобічного геміпарезу

E. Лівобічного геміпарезу

**6. При кліщовому енцефаліті, який супроводжується менінгітом, у спинномозковій рідині виявляють:**

A. Нейтрофільний плеоцитоз

B. Значну білково-клітинну дисоціацію

C. Велику кількість еритроцитів

D. Лімфоцитарний плеоцитоз

E. Змін немає

**7. Наростання титру антитіл в 4 рази при кліщовому енцефаліті оцінюють у парних сироватках, узятих від хворого з інтервалом:**

A. 3 дні

B. 2–3 тиж.

C. 1–2 міс.

D. 7–10 днів

E. 4–6 днів

**8. Для лікування кліщового енцефаліту застосовують:**

A. Пеніцилін

B. Ремантадин

C. Озельтамівір

D. Інтерферони

E. Ацикловір

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – C; **2** – A; **3** – E; **4** – D; **5** – B; **6** – D; **7** – B; **8** – D.

# ХВОРОБА ЛАЙМА

Хвороба Лайма (англ. *Lyme disease*; син.: Лайм-бореліоз, іксодовий кліщовий бореліоз, системний кліщовий бореліоз, еритема Афзеліуса–Ліпшюца) – природно-осередкова інфекційна хвороба із групи бактерійних зоонозів, спричинювана бореліями видового комплексу Borrelia burgdorferi sensu lato, яка передається кліщами і характеризується переважним ураженням шкіри у вигляді мігрувальної еритеми, а також нервової системи, опорно-рухового апарату і серця.

Хвороба Лайма є найпоширенішою трансмісивною кліщовою інфекційною хворобою країн Північної півкулі і серйозною медичною проблемою з огляду на можливість ураження багатьох органів і систем, схильність до хронізації, що може бути причиною тривалої непрацездатності та інвалідності. У США протягом року виявляють 30–100 тис. випадків цього захворювання. У Швеції залежно від кліматичних умов річна захворюваність становить 69–82 випадки на 100 тис. населення. Однак експерти ВООЗ вважають, що кількість зареєстрованих випадків менша від фактичної мінімум у 5 разів.

Починаючи із 90-х років XX ст., захворюваність на хворобу Лайма значно зросла, у тому числі в Україні. Показником ступеня епідемічного неблагополуччя окремих територій є рівень зараженості кліщів бореліями. У різних регіонах України інфікованість кліщів варіює від 3 до 25 %. Значення хвороби в патології людини постійно збільшується у зв'язку з виявленням раніше невідомих осередків, поширенням птахами заражених кліщів на нові території, розширенням ареалу й збільшенням чисельності кліщів, що є наслідком несприятливих екологічних змін. Ареал кліщів не суцільний, а поділений на значну кількість великих і малих "острівців", що зумовлено як природними процесами, так і нераціональною господарською діяльністю людини; це створює сприятливі умови для існування кліщів і їх годувальників із числа дрібних синантропних гризунів.

## ЕТІОЛОГІЯ

Нині численні збудники хвороби Лайма входять до складу до так званого видового комплексу Borrelia burgdorferi sensu lato. Він об'єднує 12 різних видів та їхні геномні штами (кількість яких натепер до кінця невідома), що належать до роду Borrelia, родини Spirochaetaceae. Це рухливі грамнегативні спірили. Вони відрізняються нуклеотидними послідовностями ДНК (особливо збудники, виявлені в різних нозоареалах), а спричинені ними випадки хвороби Лайма мають певні клінічні особливості. Найбільше клінічно значущими у структурі цього захворювання на сьогодні є B. burgdorferi sensu stricto (класичний вид, значно поширений у Північній Америці), B. afzelii, B. garinii та B. valaisiana, поширені в Євразії.

Борелії мають три групи антигенів: поверхневі (характеризуються значною варіабельністю), джгутикові й цитоплазматичні. Найконсервативнішою за складом поверхневих антигенів є B. burgdorferi sensu stricto, тоді як для інших борелій комплексу B. burg-

dorferi sensu lato характерна антигенна гетерогенність, тобто здатність до мінливості антигенної структури, навіть у ході інфекційного процесу. Це може зумовлювати ухиляння збудника від захисного впливу факторів імунітету та персистенцію його в організмі, створює додаткові труднощі при розробленні діагностичних тест-систем і вакцин.

Збудники швидко гинуть у навколишньому середовищі через філогенетично сформований абсолютний паразитизм. У процесі еволюційного розвитку вони адаптувалися до двох різних середовищ — організмів кліща і хребетних. Активне перебування й розмноження борелій усередині теплокровних тварин або людини є необхідною умовою для виживання і збереження вірулентності мікроорганізму. Крім того, існують інші види борелій, що спричинюють такі хвороби, як поворотний епідемічний, поворотний ендемічний тиф, південна висипна гарячка, асоційована із кліщами (STARI), та ін.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції слугують понад 130 видів ссавців, переважно дрібних, і близько 100 видів птахів, які є годувальниками кліщів і основним резервуаром збудників у природі. У невеликих тварин і птахів інфекція часто має інапарантний перебіг.

Механізм передачі — трансмісивний, унаслідок присмоктування іксодових кліщів, які забезпечують циркуляцію збудників у природних осередках. Обговорюється імовірність зараження при втиранні решток роздавленого кліща в ушкоджену шкіру і через сире молоко хворої тварини (переважно козяче), коли збудники потрапляють через мікроушкодження слизової оболонки ротоглотки. У кліщів здійснюється трансоваріальна (через яйця), а також трансфазова (через личинки і німфи) передача збудників. Усі стадії розвитку іксодових кліщів харчуються кров'ю. Борелії потрапляють в організм годувальника зі слиною інфікованого кліща саме під час смоктання крові. Найчастіше хворобу людині передає дорослий кліщ — імаго, рідше німфи і личинки. Кліщі водяться у лісових місцевостях, міських лісопосадках, насадженнях декоративних кущів; у лісі скупчуються переважно на узбіччі, уздовж доріг і стежинок. Вони частіше атакують тварин, птахів і людей із гілок, які ростуть не вище ніж 1,5 м від поверхні землі. Ризик захворювання підвищується прямо пропорційно тривалості присмоктування кліща. Найбільший він у разі перебування кліща у товщі шкіри протягом 2—3 днів, німф і личинок — 3—5 днів. Іноді кліщі заражені й іншими збудниками, що можуть спричинити поєднану із хворобою Лайма патологію (бабезіоз, людський гранулоцитний анаплазмоз, кліщовий енцефаліт тощо); це призводить до спотворення клінічного перебігу й утруднює діагностику.

Сприйнятливість до хвороби Лайма висока. Переважно хворіють особи молодого і середнього віку, частіше представники груп ризику (мисливці, лісники, грибники та ін.). Сезонність зумовлена біологічними особливостями кліщів, активною стадією життя у період із травня по жовтень із найвищим рівнем захворюваності в червні-липні. Німфи і личинки частіше передають інфекцію весною й на початку літа, дорослі кліщі — у пізніші терміни. Імунітет нестерильний, можлива реінфекція із повторним розвитком захворювання. Від хворого до здорової людини збудник не передається.

## ПАТОГЕНЕЗ

Хвороба Лайма є типовим спірохетозом і характеризується низкою клініко-патогенетичних особливостей цієї групи інфекційних хвороб, у тому числі здатністю до тривалої персистенції збудника в організмі, системним ураженням різних органів, схильністю до хронізації. У перебігу бореліозного інфекційного процесу розрізняють три стадії:

*I стадія — локальної інфекції* — патологічний процес розвивається в місці проникнення збудника. Починається в терміни від 2 до 30 днів після присмоктування іксодового кліща. Відбувається інокуляція збудника, його розмноження, що призводить до розвитку запальної реакції, яка клінічно проявляється еритемою та інтоксикаційним синдромом.

*II стадія — дисемінації* — збудник поширюється від місця первинного проникнення. Розвивається в середньому через 1—3 міс. після появи мігрувальної еритеми. Гематогенна і лімфогенна дисемінація відбувається в лімфатичні вузли, паренхіматозні органи, суглоби, нервову систему, де борелії захоплюються клітинами СМФ з утворенням метастатичних вогнищ запалення. Частина мікроорганізмів гине, що зумовлює посилення інтоксикаційного синдрому. Генералізація інфекційного процесу сприяє мобілізації гуморальних і клітинних факторів імунітету. Протибореліозні антитіла IgM за допомогою сучасних чутливих тестів можна виявити із 2—3-го тижня хвороби, а свого максимуму вони сягають на 4—6-й тиждень. Протибореліозні IgG у діагностичних титрах визначають із 6-го тижня хвороби.

*III стадія — персистентної інфекції й автоімунних розладів.* Характеризується ураженням переважно суглобів і нервової системи, рідше шкіри, і може розвиватися через кілька місяців, а то й років після інфікування. У цей період індукція гуморальної імунної відповіді призводить до накопичення в тканинах різних органів і систем (дермі, синовіальній оболонці суглобів, нервовій тканині, міокарді) специфічних імунних комплексів, до складу яких входять антигени борелій. Імунні комплекси сприяють міграції нейтрофільних лейкоцитів, які виробляють численні медіатори запалення та інші біологічно активні речовини. Борелії та їхні антигени при тривалому персистуванні здатні індукувати автоімунні й інші імунопатологічні процеси, що створює підґрунтя для прогресування органних уражень і хронізації.

Патоморфологічні зміни при мігрувальній еритемі характеризуються периваскулярною інфільтрацією уражених ділянок шкіри нейтрофілами, макрофагами, лімфоцитами. В епідермісі виникають гіперкератоз, дистрофія епітеліальних клітин базального шару, у дермі — виражений набряк, перикапілярит та інтерстиційні інфільтрати. При органних ураженнях пізнього періоду в тканинах виявляють вогнища запалення і дистрофії.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 під кодом А69.2 виділяють хворобу Лайма.

*За характером патоморфологічних змін* розрізняють:

1. Ранній період (охоплює стадії локальної інфекції та дисемінації).
2. Пізній період – стадія персистентної інфекції.

*За характером перебігу* виділяють:

1. Гострий (до 3 міс.).
2. Підгострий (до 6 міс.).
3. Хронічний (безперервний або рецидивний).

Інкубаційний період триває від 1 до 45 днів (у середньому 7–14 днів). *Стадія локальної інфекції* клінічно характеризується розвитком мігрувальної еритеми на місці присмоктування кліща, яка є патогномонічною ознакою хвороби Лайма і виникає у 70–80 % хворих. Спочатку еритема може мати вигляд рівномірно насиченої плями яскраво-червоного кольору, часто з ціанотичним відтінком. Надалі розміри еритеми збільшуються, центральна частина поступово світлішає й набуває вигляду здорової шкіри, тоді як краї залишаються яскраво-червоними. Така еритема розвивається у 2/3 хворих і має назву кільцеподібної. В інших хворих виникає суцільна гомогенна еритема із ціанотичним відтінком без просвітлення центральної частини. В 1/4 хворих можна спостерігати кілька кілець, які розміщені концентрично одне в одному й утворюють "бичаче око" (частіше реєструють в Європі). Розміри еритеми становлять у середньому 15–20 см, хоча можуть варіювати від 5 до 60 см і більше. Швидкість збільшення розмірів еритеми – 1–2 см на добу. Якщо темпи поширення еритеми повільніші, а її розміри менші ніж 5 см, діагноз хвороби Лайма є проблематичним. У разі локалізації на кінцівці еритема може її охоплювати і зливатися з подальшим поширенням у проксимальному і дистальному напрямках й утворенням "манжетки". Коли кільцеподібна еритема сягає дуже великих розмірів й охоплює поверхню тулуба, конфігурація кільця втрачається і на шкірі можна побачити периферичні ділянки еритеми у вигляді смуг – "удари батога". Мігрувальна еритема може локалізуватися на будь-яких ділянках тіла, проте найчастіше на нижніх кінцівках і тулубі, де відбувається присмоктування кліща, причому уражуються переважно ділянки з тонкою шкірою, які менше контактують з одягом (найчастіше ділянка підколінної ямки). Безеритемні форми хвороби виникають у 20–30 % хворих із маніфестним перебігом; зазвичай їх вчасно не діагностують, що може призводити до подальшого прогресування і хронізації.

Мігрувальна еритема у 60–70 % хворих супроводжується інтоксикаційним синдромом різного ступеня вираженості. Він характеризується загальною слабістю, нездужанням, гарячкою, головним болем, легким ознобом, артралгією, міалгією. Хоча у більшості хворих симптоми інтоксикації виражені мінімально або помірно, в окремих осіб температура тіла може підвищуватися до 38–40 °С. Частіше сильна гарячка і виражена інтоксикація розвиваються при зараженні хворобою Лайма в США.

Прогресування хвороби до *стадії дисемінації* спостерігають у 1/4 хворих із мігрувальною еритемою, які, як правило, не отримували адекватної антибіотикотерапії. Через 3–5 тиж. від початку хвороби у них можуть з'являтися вогнища вторинної еритеми, що є клінічним маркером стадії дисемінації. Кількість елементів вторинної еритеми може становити від 2 до 40, розміри їх менші порівняно з первинною еритемою. Типовою, хоча і не частою ознакою стадії дисемінації є доброякісна лімфоцитома шкіри, яка найчастіше виникає через 3–5 тиж. після появи еритеми і локалізується на вушній часточці або навколо грудного соска. Вона має вигляд незначно болючих множинних вузликів діаметром до 0,5–1 см, шкіра над якими набрякла, із ціанотично-бурим відтінком. Лімфоцитому спостерігають у хворих виключно в Європі.

Найчастішим проявом стадії дисемінації серед хворих європейських країн є ураження нервової системи, які виникають через 1–2 міс. від початку хвороби. Вважають, що частіше у таких випадках хворобу спричиняє B. garinii. Ізольовані ураження у вигляді невриту лицевого нерва часто спостерігаються в США й у дитячого населення Європи. Досить часто проявами цих уражень слугують краніальна і спінальна поліорадикулонейропатія з моторними або сенсорними розладами, множинні мононеврити, серозний менінгіт із лімфоцитарним плеоцитозом, енцефаліт. Типовим проявом нейробореліозу є синдром Баннварта, який характеризується поєднанням лімфоцитарного менінгіту, нейропатії лицевого нерва і спінальної поліорадикулонейропатії. Хворі найчастіше скаржаться на головний біль, радикулярний біль у попереку та шиї, який інколи буває дуже інтенсивним і посилюється вночі. Неврологічні розлади тривають протягом кількох тижнів або місяців.

У стадії дисемінації можуть спостерігатися ураження серця у вигляді міокардиту (3–5 % хворих), який характеризується порушеннями провідності із транзиторними передсердно-шлуночковими блокадами. У більшості хворих, особливо при вчасно розпочатому лікуванні, міокардит має сприятливий перебіг. Частими є ураження печінки із незначним підвищенням рівня білірубіну й активності амінотрансфераз, проте клінічно виражений гепатит розвивається лише у незначної кількості хворих і має доброякісний перебіг. У цю стадію хвороби зрідка може виникати кон'юнктивіт, увеїт.

*Стадія персистентної інфекції* клінічно проявляється різними органними ураженнями автоімунної етіології. Хворі скаржаться на зниження працездатності, швидку втомлюваність, розлади сну, біль у суглобах. Типовими для цієї стадії є артрити, які виникають у третини хворих. Вони можуть перебігати як артралгії (досить часто при зараженні хворобою Лайма в Європі), а також у вигляді рецидивного артриту з ознаками запалення суглобів (часто в США). Уражуються переважно великі суглоби (колінний, кульшовий). У деяких хворих з артритами хвороба резистентна до лікування, має прогресивний характер і призводить до інвалідності.

Ураження нервової системи пізнього періоду можуть перебігати у вигляді енцефалопатії з мнестично-інтелектуальними розладами, множинних мононевритів, хронічного енцефаломієліту. Вважають,

що такі прояви часто трапляються при зараженні хворобою Лайма в Європі, як правило, в осіб із наявними розладами з боку нервової системи. В окремих хворих виникають тяжкі ураження міокарда з розвитком дилатаційної кардіоміопатії. Можливі пізні ураження шкіри у вигляді хронічного атрофічного акродерматиту (атрофія шкіри і підшкірної жирової клітковини на розгинальних поверхнях кистей і стоп), обмеженої склеродермії (локальне ущільнення шкіри у вигляді бляшок округлої форми восково-білого кольору), анетодермії (плямистої атрофії шкіри). Випадки пізнього ураження шкіри спостерігають в Європі, а спричинені вони, імовірніше, B. afzelii. При ураженні бореліями в США пізні шкірні прояви виникають рідко.

## УСКЛАДНЕННЯ

Прогноз для життя сприятливий, проте у частини хворих можуть сформуватися резидуальні ураження нервової системи й опорно-рухового апарату (повні або часткові анкілози, тугорухомість суглобів, фіброміалгії, синдром хронічної втоми та ін.). Рідкісний прогредієнтний перебіг бореліозного енцефаломієліту може бути причиною смерті.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії.* Патогномонічною ознакою Лайм-бореліозу є типова мігрувальна еритема на місці присмоктування кліща. Важливими є дані епідеміологічного анамнезу — перебування в ендемічній місцевості, відвідування лісу, виявлення кліщів, що присмокталися. У таких випадках підтвердження діагнозу методами специфічної лабораторної діагностики необов'язкове.

*Специфічна діагностика* полягає у проведенні серологічного дослідження — виявлення протибореліозних антитіл IgM та IgG за допомогою ІФА. Діагностично значущим є наростання титру антитіл у 4 рази в динаміці захворювання. Утворення антитіл може тривати кілька тижнів, тому результат дослідження може бути негативним, якщо пацієнт заразився нещодавно. Позитивні, а також сумнівні результати досліджень потрібно підтвердити методом імуноблотингу. Результат визначення IgM вважають позитивним за наявності двох із трьох компонентів: 24 кДа (OspC), 39 кДа (BmpA) та 41 кДа (Fla). Результат імуноблотингу IgG можна вважати позитивним, якщо виявлено п'ять із таких 10 компонентів: 18 кДа, 21 кДа (OspC), 28 кДа, 30 кДа, 39 кДа (BmpA), 41 кДа (Fla), 45 кДа, 58 кДа (не GroEL), 66 кДа та 93 кДа. Зазвичай антитіла зберігаються в крові протягом місяців або навіть років після зникнення збудника інфекції; тому тест не можна використовувати для контролю ефективності лікування. Для підтвердження нейроборелюзу проводять індикацію протибореліозних антитіл за допомогою ІФА окремо в сироватці крові й спинномозковій рідині з визначенням ліквор-сироваткового індексу, дослідження авідності.

Бактеріологічний метод (виявлення збудника у спинномозковій рідині, біоптатах шкіри), а також ПЛР є інформативними для верифікації діагнозу у випадку безеритемних форм хвороби. При пізніх дерматологічних проявах у біоптатах шкіри уражених ділянок часто вдається виділити борелії.

## ЛІКУВАННЯ

Хворим на еритемні форми Лайм-бореліозу в разі легкого перебігу хвороби призначають амбулаторне лікування. Середньої тяжкості й тяжкий перебіг інфекції потребує госпіталізації.

*Етіотропна терапія.* У всіх випадках необхідна антибіотикотерапія. При мігрувальній еритемі призначають пероральні антибіотики протягом 14 діб: доксициклін по 0,1 г 2 рази на добу, або амоксицилін по 0,5 г 3 рази на добу, або цефуроксим по 0,5 г 2 рази на добу. Хворі з ознаками стадії дисемінації потребують подовження курсу антибіотикотерапії до 21 дня. Якщо перший курс не дав бажаного результату, то рекомендують провести повторний курс іншим антибактерійним засобом протягом ще 30 діб. При нейроборелюзі застосовують внутрішньовенне введення цефтріаксону по 1 г 2 рази на добу впродовж 14—28 діб. При легких випадках хвороби Лайма допускають можливість призначення азитроміцину по 0,5 г в 1-у добу, із 2-ї по 5-у — по 0,25 г 1 раз на добу. Натепер у світі переглядають схеми лікування Лайм-бореліозу з тенденцією до комбінацій кількох антибактерійних засобів та значної тривалості лікування (до 3 міс. і довше), однак ці схеми піддають критиці спеціалісти CDC і деякі фахівці.

*Патогенетична терапія* полягає у застосуванні внутрішньовенної дезінтоксикації. Призначають препарати, які поліпшують мікроциркуляцію у шкірі і внутрішніх органах, що сприяє кращому проникненню антибіотика у вогнище запалення (ксантинолу нікотинат, вітамін РР), а також антигістамінні засоби. При виражених артритах, автоімунних розладах рекомендують призначення гідроксихлорохіну[1] по 0,4 г 1 раз на добу протягом 1—2 міс. через його імунодепресивну і протизапальну активність. Особливо він показаний за неефективності попередніх курсів антибактерійної терапії. Застосування ГКС при цьому визнано недоцільним.

## ПРОФІЛАКТИКА

Важлива *індивідуальна профілактика*, метою якої є запобігання присмоктуванню кліщів: застосування репелентів, захисного одягу перед тим, як вирушити до підозрілих на наявність кліщів місцевостей; ретельний огляд одягу, шкіри після відвідування лісу або чагарникових ділянок щодо виявлення кліщів із дослідженням їх на наявність борелій.

Для *екстреної профілактики* хвороби Лайма в осіб, які постраждали від присмоктування кліщів, доцільно застосовувати доксициклін у дозі 0,2 г одноразово, якщо від моменту його присмоктування минуло не більше 3 діб і в тілі кліща виявлено борелії або якщо присмоктування кліща відбулося під час відвідування території, де є високий ризик зараження. Необ-

[1] Гідроксихлорохін (плаквеніл, аквемал, долквін, квінсил).

хідне медичне спостерігання протягом 1 міс. Більшість розвинених країн нині вважає, що виробництво вакцин проти хвороби Лайма є економічно невигідним порівняно із неспецифічними, але дієвими заходами профілактики укусів кліщів.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Хвороба Лайма — природно-осередкова інфекційна хвороба із групи бактерійних зоонозів, спричинювана бореліями комплексу Borrelia burgdorferi sensu lato, яка передається кліщами і характеризується переважним ураженням шкіри у вигляді мігрувальної еритеми, а також нервової системи, опорно-рухового апарату і серця.
- Хвороба Лайма є найпоширенішою трансмісивною кліщовою інфекційною хворобою країн Північної півкулі і серйозною медичною проблемою з огляду на можливість ураження багатьох органів і систем, схильність до хронізації, що може бути причиною тривалої втрати працездатності та інвалідності. Останніми роками захворюваність на хворобу Лайма в Україні зросла.
- Нині численні збудники хвороби Лайма належать до так званого видового комплексу Borrelia burgdorferi sensu lato. Він об'єднує 12 різних видів та їхні численні геномні штами, що входять до роду Borrelia, родини Spirochaetaceae. Спричинені ними випадки хвороби Лайма мають певні клінічні особливості.
- Джерелом інфекції й основним резервуаром є понад 130 видів ссавців, переважно дрібних, і близько 100 видів птахів. Хвороба передається трансмісивно, через присмоктування іксодових кліщів, які забезпечують циркуляцію збудників у природних осередках. Сприйнятливість людини до хвороби Лайма висока. Захворювання характеризується сезонністю — із травня по жовтень. Імунітет нестерильний, можлива реінфекція з повторним розвитком захворювання. Від хворого до здорової людини збудник не передається.
- У ранній стадії бореліозу основною патогенетичною ланкою є безпосередній вплив збудника на органи і тканини, а на пізній — автоімунні розлади. Клініко-патогенетичними особливостями хвороби Лайма є здатність до тривалої персистенції збудника в організмі, системне ураження різних органів (шкіри, нервової системи, опорно-рухового апарату, серця, очей), схильність до хронізації.
- Труднощі діагностики цього захворювання зумовлені високою частотою безеритемних форм, не діагностованих у ранній стадії, які надалі перебігають під маскою багатьох неврологічних, ревматологічних і кардіологічних синдромів.
- Патогномонічною ознакою Лайм-бореліозу є типова мігрувальна еритема на місці присмоктування кліща. Важливими є дані епідеміологічного анамнезу — перебування в ендемічній місцевості, відвідування лісу, виявлення кліщів, що присмокталися. За наявності цих клініко-епідеміологічних критеріїв підтвердження діагнозу методами специфічної лабораторної діагностики необов'язкове.
- Специфічна діагностика хвороби Лайма включає серологічний (ІФА, РНІФ, імуноблотинг) і бактеріологічний методи (виявлення збудника у спинномозковій рідині, біоптатах шкіри), ПЛР.
- Антибіотикотерапія є основним методом лікування Лайм-бореліозу. Перевагу віддають доксицикліну, амоксициліну, цефалоспоринам.
- Основними заходами профілактики Лайм-бореліозу є індивідуальний захист від присмоктування кліщів, виявлення кліщів, що присмокталися, призначення превентивного лікування доксицикліном у разі укусу зараженим кліщем.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення хвороби Лайма.
2. Яка актуальність її на сучасному етапі в світі й в Україні?
3. Опишіть етіологію хвороби Лайма.
4. Назвіть основні епідеміологічні закономірності цієї хвороби.
5. Опишіть патогенез хвороби Лайма.
6. Назвіть стадії клінічного перебігу хвороби Лайма і характерні прояви.
7. Опишіть типову мігрувальну еритему і принципи клінічної діагностики хвороби Лайма.
8. Укажіть методи специфічної лабораторної діагностики цієї хвороби.
9. Які антибактерійні препарати застосовують для лікування хвороби Лайма?
10. Назвіть основи профілактики хвороби Лайма. У чому суть превентивного лікування осіб, що постраждали від присмоктування кліщів?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудниками хвороби Лайма є:**

A. Бацили

B. Борелії

C. Лептоспіри

D. Вібріони

E. Рикетсії

**2. Джерелом інфекції слугують:**

A. Велика рогата худоба

B. Свині

C. Дрібні ссавці

D. Людина

E. Земноводні

**3. Який основний механізм передачі інфекції?**

A. Фекально-оральний

B. Повітряно-краплинний

C. Парентеральний

D. Трансмісивний

E. Вертикальний

**4. Основною патогенетичною ланкою пізньої стадії хвороби Лайма є:**

A. Безпосередній вплив збудника на органи і тканини

B. Вплив на органи і тканини токсинів збудника

C. Автоімунні процеси

D. Підвищена чутливість негайного типу

E. Алергійні реакції

**5. При хворобі Лайма найчастіше уражується:**

A. Нервова система

B. Суглоби

C. Печінка

D. Серце

E. Шкіра

**6. Характеристика ранніх шкірних проявів при хворобі Лайма не включає:**

A. Кільцеподібну форму еритеми

B. Симптом бичачого ока

C. Мігрувальний характер еритеми

D. Везикули по краях еритеми

E. Гіперемію з ціанозом самої еритеми

**7. Ураження серця при Лайм-бореліозі найчастіше характеризується:**

A. Зниженням скоротливої здатності міокарда

B. Порушеннями автоматизму

C. Порушеннями провідності

D. Порушеннями реполяризації

E. Екстрасистолією

**8. Яка із перерахованих характеристик еритеми при хворобі Лайма є неправильною?**

A. Наявність уртикарного висипу по всій поверхні еритеми

B. Кільцеподібний характер

C. На кінцівках може мати вигляд манжетки

D. Нерідкий симптом бичачого ока

E. При великих розмірах на тулубі периферичні смуги її нагадують удари батога

**9. Найінформативніший метод специфічної діагностики нейроборелiозу — це:**

A. Дослідження методом ІФА сироватки крові

B. Дослідження методом ІФА спинномозкової рідини

C. Дослідження методом ІФА сироватки крові і спинномозкової рідини

D. Виділення збудника із біоптатів шкіри

E. Шкірні проби

**10. Препаратом вибору для лікування системного кліщового бореліозу є:**

A. Амфотерицин В

B. Гентаміцин

C. Пеніцилін

D. Лінкоміцин

E. Доксициклін

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — B; **2** — C; **3** — D; **4** — C; **5** — E; **6** — D; **7** — C; **8** — A; **9** — C; **10** — E.

# ВОЛИНСЬКА ГАРЯЧКА

Волинська гарячка (англ. *Trench fever*; син.: гарячка окопна, траншейна, п'ятиденна пароксизмальна, молдавсько-валахська, хвороба Вернера—Гіса) — гостра інфекційна хвороба, спричинювана Bartonella quintana, яка передається одежною вошею і характеризується повторними 4—5-денними нападами гарячки, болем у кістках і м'язах, розеольозним висипом.

Раніше цю хворобу тривалий час невиправдано відносили до рикетсіозів, однак натепер вона належить до групи бартонельозів (як і збудник гарячки оройя — перуанської бородавки, хвороби котячих подряпин, бацилярного ангіоматозу, пеліозного гепатиту та ін.), хоча й надалі її нерідко продовжують розглядати як представника групи так званих пароксизмальних рикетсіозів, хоча це є застарілим і помилковим відповідно до багатьох етіологічних, епідеміологічних, патогенетичних і клінічних чинників. Більшу частину бартонельозів натепер вважають опортуністичними інфекціями, які маніфестують у разі зниження імунітету.

Нині хвороба трапляється на всіх континентах, окрім Австралії та Антарктиди, найбільше в США, Франції, Польщі, Китаї, Чаду, Бурунді та ін. Антитіла до збудника було виявлено в США у значній кількості серед безхатченків (до 16 %) і ВІЛ-інфікованих. Випадки пов'язані з незадовільними санітарними умовами, відсутністю будь-яких гігієнічних заходів, алкоголізмом і недоїданням, бездомністю й бідністю — тими чинниками, що поширені й під час війни. Проведені останніми роками дослідження показують, що волинська гарячка виникає частіше, ніж її клінічно виявляють, і що багато випадків має малосимптомний або субклінічний перебіг. Водночас простежені випадки хронічного перебігу у вигляді

ендокардиту, лімфаденопатії і бацилярного ангіоматозу. До середини 1990-х років, допоки в Україні проводили епідеміологічні серологічні дослідження на наявність антитіл до волинської гарячки, в окремих регіонах виявляли людей із позитивними серологічними реакціями.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудника волинської гарячки натепер класифікують як Bartonella quintana (Bartonella названа на честь перуанського бактеріолога Альберто Бартона, що виявив першого представника цієї родини, а "quintana" з латинської мови означає п'ятиденна). Збудник належить до численного роду Bartonella, родини Bartonellaceae. Від моменту відкриття збудника необґрунтовано було віднесено до родини рикетсій (так звана група пароксизмальних рикетсіозів), але в 1993 р. його було включено до бартонел.

Ці бактерії поліморфні, грамнегативні, рухомі, спор і капсул не утворюють, є факультативними внутрішньоклітинними паразитами, анаеробами. Для їх фарбування використовують метод Романовського—Гімзи. Колір залежить від форми. B. quintana культивують на твердих поживних середовищах й у безклітинних рідких середовищах з додаванням 5 % $CO_2$. Вони не розмножуються у жовтковому мішку курячих ембріонів. Температура для розмноження становить 28—30 °С. B. quintana є малопатогенною для лабораторних тварин і малочутливою до дезінфекційних засобів. Має токсичні ліпополіцукриди, а також фактори, що пригнічують імунну відповідь.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є людина із гострою формою хвороби, реконвалесценти (до 300—400 днів у їх крові циркулюють бартонели), а також хворі з хронічною формою (як установлено останніми роками). Є припущення, що існують джерела і резервуари в природних умовах. Можливо, що так званий пароксизмальний рикетсіоз, що був виявлений наприкінці 1940-х років у жителів західних регіонів України і з того часу більше не реєструвався, є природною формою волинської гарячки, при якому збудника виділяли у хворих людей і дрібних польових гризунів. Однак через те що матеріали досліджень не збереглися, встановити це зараз неможливо. У процесі дослідження тварин у природних умовах B. quintana у них поки не виявили.

Волинська гарячка належить до хвороб із трансмісивним механізмом передачі. Переносником є одежні воші. Вони стають заразними через 5—16 днів після контакту із хворою людиною, коли в їх кишках накопичується достатня кількість бартонел. Під час смоктання крові у збудника відбувається дефекація. Зараження відбувається так само, як і при висипному тифі — унаслідок втирання екскрементів вошей, решток роздавлених ектопаразитів в ушкоджену шкіру. Можливе також зараження через речі, забруднені екскрементами вошей. Так як збудник стійкий до чинників навколишнього середовища, можливий і аерогенний шлях зараження контамінованим бартонелами пилом, коли вони потраплять на мікроушкодження слизових оболонок рота, носа чи ока.

Сприйнятливість людей висока. Під час спалахів захворюваність дітей і дорослих не відрізняється. Пік захворювання припадає на зимово-весняний період. Імунітет нестійкий, можливі рецидиви.

## ПАТОГЕНЕЗ

Після проникнення через ушкоджені шкірні покриви або слизові оболонки в організм бартонели з течією крові потрапляють у м'язи, паренхіматозні органи і кістковий мозок. Далі збудник розмножується позаклітинно і знову потрапляє в кров, що зумовлює бактеріємію і токсемію. Ліпополіцукриди пригнічують рецептор TOL-4, що є основним захисним чинником клітин організму від бактерійних токсинів. Відбувається ураження ендотелію та еритроцитів, де збудник розмножується із формуванням відповідних бартонельозних включень. При цьому під дією продуктів метаболізму бартонел пригнічується апоптоз, посилюється вироблення прозапальних цитокинів, розвивається ангіоматоз із можливою оклюзією судин. Посилене вироблення ІЛ-10 моноцитами призводить до слабкості імунної відповіді й можливості формування хронічного перебігу. При цьому вираженого запалення ендотелію судин немає, геморагічний синдром не розвивається. Поява антитіл урешті-решт сприяє одужанню. Через доброякісний характер хвороби відсутні численні патоморфологічні дослідження, не з'ясовано багато ланок патогенезу волинської гарячки.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

За МКХ-10 траншейна гарячка має код А79.0. Однак в Україні традиційно використовують іншу назву хвороби — "волинська гарячка".

Інкубаційний період триває 5—20 днів. Хвороба доволі часто починається так гостро, що хворі можуть вказати не лише день, а й час захворювання. Найхарактернішою клінічною ознакою є напади гарячки, які можуть тривати 3—7 днів, найчастіше 4—5 днів. Під час нападів стан досить тяжкий, а після настає період апірексії тривалістю 3—8 днів. У середньому може бути до 4 нападів. Навіть після закінчення нападу субфебрилітет зберігається протягом 7—10 днів.

Симптоми інтоксикації посилюються у нічний і вечірній час. Хворі скаржаться на головний біль, біль у кістках і м'язах; він буває настільки сильним, особливо у гомілках і попереку, що хворі не можуть ходити, сидіти, навіть поворухнутися в ліжку. Характерними скаргами також є загальна слабість, сонливість, млявість, зменшення маси тіла. Спостерігають набряк обличчя і гіперемію кон'юнктиви. При надавлюванні на очні яблука виникає сильна болючість. Іноді можуть бути помірні менінгеальні ознаки. На висоті гарячки з'являється іктеричність склер, розвивається гепатоспленомегалія, виникають шлунково-кишкові розлади, іноді зі значним блюванням і діареєю, виражена тахікардія, зниження АТ й задишка.

Уже під час першого нападу гарячки з'являється висип — розеольозний, рідше макулопапульозний, який локалізується на спині й животі, згодом може поширюватися на кінцівки. Окремі плями іноді зливаються в еритематозні ділянки. Висип зникає через 3

дні після закінчення першого нападу гарячки, не залишає пігментації і зрідка може знову виникати під час наступних нападів.

Рідко спостерігають такий перебіг, у разі якого розвивається постійна гарячка; разом із вираженим інтоксикаційним синдромом вона зберігається тривалий час — протягом 5—6 тиж.

Описано легкі випадки захворювання, коли виникає лише один напад гарячки. Досить часто реєструють субклінічний перебіг, який характеризується відсутністю клінічних проявів, але наявністю бактеріємії.

Хронічний перебіг супроводжується розвитком або ендокардиту, або генералізованої лімфаденопатії з переважним ураженням лімфатичних вузлів шиї та середостіння. Не завжди при цьому підвищується температура тіла, частіше спостерігають субфебрилітет. У разі імунодефіциту хронічний перебіг характеризується виникненням бацилярного ангіоматозу — утворенням шкірних вузликів різного кольору в одній чи кількох анатомічних ділянках. Виявляють регіонарну лімфаденопатію і субфебрилітет.

Одужання після волинської гарячки відбувається повільно, зберігається тривала астенізація.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення: гнійно-септичні або активація вторинної мікрофлори.

## ДІАГНОСТИКА

*Клінічні критерії:*

- наявність одежної воші;
- поява типової гарячки з нападами і періодами апірексії;
- виражений біль у гомілках і попереку;
- поява висипу.

У загальному аналізі крові визначають лейкоцитоз, помірну тромбоцитопенію.

*Специфічна діагностика.* Можлива бактеріологічна діагностика, але вона допомогає не завжди, потрібна висока кваліфікація лаборантів. За сучасними рекомендаціями кров хворих висівають на шоколадний агар і в рідке бульйонне середовище. Збудника виділяють за температури 33 °С.

Одним із методів діагностики також є ПЛР — найефективніший метод дослідження. Його проводять як із кров'ю, так і з тканинами хворого.

Використовують РНІФ, ІФА. РЗК стає позитивною на 15—20-й день хвороби і в невисоких титрах (1 : 32—1 : 320). Мінімальні діагностичні титри становлять 1 : 32—1 : 64. На сьогодні в Україні діагностикуми для визначення волинської гарячки не виготовляють.

## ЛІКУВАННЯ

Основним напрямом лікування є етіотропна терапія. При гострому перебігу рекомендують доксициклін по 0,1 г 2 рази на добу впродовж 14—28 днів, у тяжких випадках його комбінують із гентаміцином у дозі 0,003 г/кг внутрішньом'язово протягом 14 днів. При хронічному перебігу таку комбінацію використовують за умови тривалішого призначення доксицикліну (до 3—4 міс.); можна застосовувати макроліди (азитроміцин) і цефтріаксон. При ендокардиті може виникнути потреба в оперативному втручанні на клапанах.

У разі появи гарячки призначають дезінтоксикаційну терапію, регідратацію. Анальгетики доцільні за наявності сильного болю в гомілках і попереку.

Після виписування здійснюють амбулаторне спостерігання впродовж 2—3 міс. для виявлення можливої хронізації.

## ПРОФІЛАКТИКА

Важливе значення в запобіганні розвитку захворювання мають виявлення і ліквідація вошивості серед населення, проведення дезінсекції, санітарної обробки. Основним профілактичним заходом є виявлення і реєстрація осіб із педикульозом під час проведення медичних оглядів в організованих колективах (дитячих дошкільних закладах, школах, школах-інтернатах, літніх таборах, військових колективах тощо). Виявлених інфікованих осіб необхідно ізолювати. Також проводять спостерігання за контактними особами протягом усього інкубаційного періоду. Оскільки реконвалесценти тривалий час є безсимптомними носіями збудника, їм не рекомендовано бути донорами. Специфічну профілактику не розроблено.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Волинська гарячка — гостра інфекційна хвороба, спричинювана бартонелою, яка передається одежною вошею і характеризується повторними 4—5-денними нападами гарячки, болем у кістках і м'язах, розеольозним висипом.
- Натепер хворобу реєструють на всіх континентах, окрім Австралії та Антарктиди, найчастіше у США, Франції, Польщі, Китаї, Чаду, Бурунді та ін. Антитіла до збудника було виявлено в США у значній кількості серед безхатченків і ВІЛ-інфікованих.
- Збудник волинської гарячки — Bartonella quintana — належить до численного роду Bartonella.
- Джерелом інфекції є людина із гострою формою захворювання, реконвалесценти (до 300—400 днів у їхній крові циркулюють бартонели), а також хворі з хронічною формою.
- Волинська гарячка належить до хвороб із трансмісивним механізмом передачі. Переносником є одежні воші.
- Сприйнятливість висока. Пік захворювання припадає на зимово-весняний період. Імунітет нестійкий, можливі рецидиви.
- Збудник розмножується позаклітинно і потрапляє в кров, що зумовлює бактеріємію і токсемію. Відбувається ураження ендотелію та еритроцитів, де збудник розмножується із формуванням відповідних бартонельозних включень.

- Клінічними критеріями діагностики є вошивість (виявлення одежної воші), типова гарячка з нападами і періодами апірексії, сильний біль у гомілках і попереку, поява висипу.
- Можлива бактеріологічна діагностика, але найефективнішим методом дослідження є ПЛР. Його проводять як із кров'ю, так і з тканинами хворого. Також використовують РНІФ, ІФА, РЗК.
- Основним напрямом лікування є етіотропна терапія. При гострому перебігу рекомендують доксициклін упродовж 1 міс., у тяжких випадках його комбінують із гентаміцином (протягом 14 днів). При хронічному перебігу таку комбінацію використовують за умови тривалішого призначення доксицикліну (до 3–4 міс.).
- Профілактика полягає в ліквідації вошивості серед населення, проведенні дезінсекції, санітарної обробки. Специфічну профілактику не розроблено.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення волинської гарячки.
2. Схарактеризуйте сучасну актуальність захворювання.
3. Які етіологія і сучасна класифікація збудника?
4. Яка епідеміологія захворювання?
5. Назвіть клінічні прояви хвороби.
6. Укажіть особливості хронічного перебігу.
7. Які ускладнення можливі в разі захворювання на волинську гарячку?
8. Перерахуйте специфічні та клінічні критерії діагностики.
9. Назвіть принципи лікування волинської гарячки.
10. Назвіть принципи профілактики волинської гарячки.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудник волинської гарячки належить до:**

A. Рикетсій

B. Бартонел

C. Коксієл

D. Клостридій

E. Трипаносом

**2. Який механізм передачі інфекції при волинській гарячці?**

A. Повітряно-краплинний

B. Фекально-оральний

C. Контактний

D. Трансмісивний

E. Вертикальний

**3. Переносником збудника є:**

A. Сліпні

B. Комарі

C. Кліщі

D. Мухи

E. Воші

**4. У клінічній картині волинської гарячки не визначають:**

A. Нападів гарячки

B. Макулопапульозного висипу

C. Везикульозного висипу

D. Макулярного висипу

E. Болю у гомілках

**5. Для етіотропної терапії застосовують:**

A. Стрептоміцин

B. Метронідазол

C. Пеніцилін

D. Ампіцилін

E. Доксициклін

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – B; **2** – D; **3** – C; **4** – C; **5** – E.

# ГАРЯЧКА ПАППАТАЧІ

Гарячка паппатачі (від італ. *pappa* – кусає, *tace* – мовчки, так в Італії називають москітів; син.: гарячка флеботомна, москітна, бухарська, триденна, критська, берегова, гібралтарська, середземноморська та ін.) – це гостра арбовірусна антропонозна трансмісивна ендемічна хвороба, що передається москітами і характеризується короткочасною (3-денною) гарячкою, міалгіями, своєрідним кон'юнктивітом, ураженням нервової системи, нерідко гастроентеритом і екзантемою.

Ця гарячка поширена у країнах Східної півкулі, що знаходяться між 20° і 45° північної широти, особливо в країнах Середземномор'я, на Близькому Сході і в деяких частинах Індії. Поширеність гарячки паппатачі в південних регіонах України незначна, хоча не виключено, що вона трапляється набагато частіше, ніж її реєструють, тому що там є всі умови для перебування москітів. Це зумовлено не тільки відсутністю настороженості лікарів, коли захворювання з короткочасною гарячкою перебігає під іншими діагнозами (ГРВІ, грип та ін.), але найчастіше і недостатньою лабораторно-діагностичною базою. Варто врахувати, що до 50-х років XX ст. великим осередком гарячки паппатачі був Севастополь. Уперше в Україні, у Криму її описав І.Є. Мінкевич у 1923 р.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник гарячки паппатачі (вірус Febrigenes papatasii) належить до роду Phlebovirus. Три серотипи цього вірусу (Sicilian, Napoli, Toscana) спричинюють хворобу, при цьому вони не дають перехресного імунітету. Вірус РНК-вмісний, інактивується за температури 56 °С, при кип'ятінні гине миттєво. УФО, дезінфекційні засоби і протеолітичні ферменти діють на нього згубно. Формалін (1 : 1000) інактивує вірус без втрати антигенних властивостей. У висушеному стані вірус зберігається кілька років, за температури -70 °С — більше 1 року, у цитратній крові з гліцерином — 14 днів. Культивують вірус на курячих ембріонах і в культурах тканин. До вірусу дуже чутливі новонароджені білі миші.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основний хазяїн і джерело інфекції — людина. Резервуар і джерело інфекції — самиці москітів різних видів роду Phlebotomus. Доведена трансоваріальна передача збудника, що може зберігатися в яйцях і личинках москітів у холодний період року. Додатковим резервуаром інфекції можуть бути птахи, можливо — гризуни, у зв'язку з чим деякі дослідники вважають цю інфекцію зоонозною.

Механізм передачі збудника — трансмісивний. Можлива парентеральна передача вірусів — при переливанні крові або через недостатньо продезінфіковані медичні інструменти. За відсутності переносників контакт із хворим не становить небезпеки.

У зоні помірного теплого клімату сезонність захворювання на гарячку паппатачі відповідає циклу розвитку москітів і має два підвищення: перший — наприкінці травня й до початку червня, другий — із середини липня до першої половини серпня. У субтропічній зоні сезонність не виражена. З кров'ю хворого в кишки москіта потрапляють віруси, які розмножуються за температури навколишнього середовища не нижче 18 °С (оптимальна температура — 25—30 °С). Через 6—8 днів після смоктання крові віруси проникають у слинні залози комахи, після чого самиця протягом усього життя (2—3 тиж.) набуває здатності інфікувати. Хвора людина стає джерелом збудників наприкінці інкубаційного періоду (останні 2—3 дні) і в гарячковий період (3-й день хвороби).

Сприйнятливість до флеботомної гарячки загальна. В ендемічних осередках хворіють переважно діти і приїжджі (серед них можливі навіть епідемії), у дорослих формується гомологічний імунітет до того штаму вірусу, що циркулює в цій місцевості й підтримується на високому рівні. Можливі повторні захворювання, пов'язані з дефектами імунітету або зараженням іншим гетерологічним варіантом вірусу.

## ПАТОГЕНЕЗ

При укусі москіта вірус проникає через шкіру або слизову оболонку. На місці інокуляції первинний афект часто не виникає, але іноді можлива поява червонуватої плями або сверблячої папули, оточеної зоною гіперемії; регіонарні лімфатичні вузли не збільшуються. Розмноження й накопичення вірусу відбувається швидко. У перші 2 дні вірус із місця інокуляції гематогенним шляхом (первинна короткочасна вірусемія) поширюється по всьому організму і надалі протягом 3—9 днів (інкубаційний період) розмножується в клітинах СМФ. Накопичившись, вірус повторно виходить у кров (вторинна вірусемія), спричиняючи клінічну маніфестацію інфекційного процесу. Унаслідок нейро- і вазотропності вірус уражує ЦНС, симпатичну частину вегетативної нервової системи і невеликі судини скелетних м'язів. Результатом цього процесу є прояви інтоксикації та порушення функції вегетативної нервової системи. Тропність вірусу до кісткового мозку призводить до сповільненої продукції нейтрофілів. Патогенетичні механізми ураження інших органів мало вивчені через доброякісний перебіг хвороби. Патологоанатомічні зміни детально не вивчені, тому що захворювання перебігає легко й рідко закінчується летальним наслідком.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 гарячка паппатачі класифікована як москітна гарячка під кодом А93.1. У діагнозі також зазначають ступінь тяжкості, а якщо виділено конкретний серовар (неаполітанський, сицилійський або тосканський), то і його.

Виділяють три періоди хвороби: інкубаційний, період розпалу і період реконвалесценції. *Інкубаційний період* триває 3—9 днів. Захворювання починається гостро (без продромального періоду), часто раптово. При цьому з'являються озноб, висока гарячка (39—40 °С) тривалістю 2—3 дні, рідше 4—5 днів. Хворі скаржаться на інтенсивний головний біль, гіперестезію, безсоння, дратівливість, депресію; можливі менінгеальні симптоми, марення, непритомність. Біль поширюється на суглоби і м'язи, особливо він інтенсивний у ділянці попереку, іноді — крижів, спини, живота. Також характерні ретроорбітальний біль, кон'юнктивіт, фотофобія.

У *період розпалу* патогномонічними симптомами вважають: різкий біль при підніманні пальцями верхньої повіки (перший симптом Тауссіга); болючість при натисканні на очні яблука (другий симптом Тауссіга); обмежену ін'єкцію судин зовнішнього або внутрішнього кута склер у вигляді трикутника, поверненого вершиною до райдужної оболонки (симптом Піка; мал. 46). Привертають увагу одутлість і гіперемія обличчя, шиї, верхньої частини грудної клітки, що нагадує "сонячну еритему". У місці укусу іноді з'являється папула з гіперемованим сверблячим обідком; при забрудненні може нагноїтися. Слизова оболонка ротоглотки, особливо піднебінних дужок, гіперемована, набрякла, іноді з точковими геморагіями. На м'якому піднебінні інколи можуть утворюватися невеликі пухирці. На 2—3-й день хвороби можлива поява екзантеми (короподібної, дрібнопапульозної, уртикарної, еритематозної), що зникає після зниження температури тіла.

Язик сухий, вкритий білим нальотом. Живіт безболісний, хоча у деяких хворих з'являються здуття живота й рідкі випорожнення до 3—6 разів на добу. Протягом 1-ї доби захворювання спостерігають тахі-



**Мал. 46.** Симптом Піка при гарячці паппатачі

кардію, що на 2—4-у добу змінюється брадикардією (на висоті гарячки) і зберігається до 10—15-го дня апіреексії, АТ знижений.

У більшості хворих гарячка триває 2—3 дні (звідси одна з назв — "триденна гарячка"), у 10 % — до 5 днів. Повторна хвиля гарячки можлива у 15 % хворих через 2—12 тиж., при цьому інтоксикація не виражена. При тяжкому перебігу розвиваються серозний менінгіт, помірний набряк зорового нерва.

*Період реконвалесценції* триває від кількох днів до 2—3 тиж. Температура тіла знижується критично з вираженою пітливістю, симптоми зникають. У цей період виражені симптоми астенізації, депресії; характерні також невралгії, брадикардія, артеріальна гіпотензія.

## УСКЛАДНЕННЯ

Гарячка паппатачі часто перебігає без ускладнень, а виникнення їх пов'язане із загостренням хронічних захворювань або приєднанням асоційованої інфекції (пневмонії, отити); може виникати інфекційний психоз.

## ДІАГНОСТИКА

Основними *клініко-епідеміологічними критеріями* при встановленні діагнозу є перебування хворого в ендемічному регіоні під час епідемічного сезону (не пізніше 9 днів до початку хвороби); сліди від укусів москітів; гострий, раптовий початок хвороби; короткочасна гарячка; екзантема, енантема, гіперемія ротоглотки за відсутності катарального синдрому; симптоми Тауссіга, Піка; менінгеальний синдром у разі незначних змін у спинномозковій рідині; ознаки вегетативної лабільності; доброякісний перебіг.

Для гемограми в початковий період характерні лейкопенія, відносний лімфомоноцитоз, нейтропенія, анеозинофілія. У сечі — минуща протеїнурія. Під час спинномозкової пункції виявляють підвищення внутрішньочерепного тиску, у спинномозковій рідині — підвищення рівня білка, помірний лімфоцитарний плеоцитоз, позитивні осадові проби.

*Специфічна діагностика* є надійним підтвердженням клінічного діагнозу й полягає у виділенні вірусу з крові в гарячковий період шляхом субокципітального зараження лабораторних тварин (новонароджених білих мишей), на культурі тканин. Також використовують ПЛР, серологічні реакції у парних сироватках — РЗК (із перших днів хвороби), РГГА, РН (із 5—6-го дня). Друге дослідження — через 2—4 тиж. після першого.

## ЛІКУВАННЯ

Хворих на флеботомну гарячку госпіталізують без суворої ізоляції, але з урахуванням проведення комплексу протимоскітних заходів. Тривалість ліжкового режиму залежить від ступеня тяжкості.

Етіотропну терапію не розроблено, призначають патогенетичні й симптоматичні засоби. У разі вираженої церебральної гіпертензії показані лікувальна люмбальна пункція, діуретики. За наявності клінічних показань застосовують антибактерійні засоби — при вторинних бактерійних ускладненнях.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Загальна профілактика* полягає в знищенні москітів і місць їх розмноження, захисті людей від їх нападу.

З метою *специфічної профілактики* використовують вакцинацію формалінізованою вакциною (за епідеміологічними показаннями) скарифікаційним методом або сухою вакциною, приготовленою з адаптованих до курячих ембріонів штамів вірусів. Вакцинацію проводять за 1,5—2 міс. до початку епідемічного сезону, що дає змогу знизити захворюваність в ендемічних регіонах не менше ніж у 3 рази.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Гарячка паппатачі — це гостра арбовірусна антропонозна трансмісивна ендемічна хвороба, що передається москітами і характеризується короткочасною (3-денною) гарячкою, своєрідним кон'юнктивітом, доброякісним перебігом.
- Нозоареал поширення гарячки паппатачі охоплює регіони тільки Східної півкулі, що розташовані між 20° і 45° північної широти.
- Збудник гарячки паппатачі — РНК-вмісний вірус, що належить до роду Phlebovirus. Три серотипи цього вірусу (Sicilian, Napoli, Toscana) спричинюють хворобу, при цьому вони не дають перехресного імунітету.
- Основний хазяїн і джерело інфекції — людина. Резервуар і джерело інфекції — самиці москітів різних видів роду Phlebotomus. Сприйнятливість до флеботомної гарячки загальна. В ендемічних осередках хворіють переважно діти й приїжджі (серед них можливі навіть епідемії), у дорослих формується гомологічний імунітет до того штаму вірусу, що циркулює в цій місцевості.
- Вірус уражує клітини СМФ, ЦНС, вегетативну нервову систему, кістковий мозок.
- Для хвороби характерні короткочасна (3-денна) висока гарячка, виражена інтоксикація, менінгеальний синдром, гіперемія ротоглотки без катаральних проявів, лейкопенія; можливі енантема й екзантема, діарея.

- Патогномонічними симптомами вважають: різкий біль при підніманні пальцями верхньої повіки (перший симптом Тауссіга); болючість при натисканні на очні яблука (другий симптом Тауссіга); обмежену ін'єкцію судин зовнішнього або внутрішнього кута склер у вигляді трикутника, поверненого вершиною до райдужної оболонки (симптом Піка).
- Специфічна лабораторна діагностика полягає у виділенні вірусу з крові в гарячковий період шляхом зараження лабораторних тварин, на культурі тканин. Також використовують ПЛР, серологічні реакції у парних сироватках — РЗК, РГГА, РН.
- Етіотропну терапію не розроблено. Загальна профілактика полягає в знищенні москітів і місць їх розмноження, захисті людей від нападу москітів. З метою специфічної профілактики використовують вакцинацію.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення гарячки паппатачі.
2. Яка етіологія гарячки паппатачі?
3. Назвіть епідеміологічні особливості захворювання (поширеність, резервуар, механізм передачі та ін.).
4. Опишіть патогенез флеботомної гарячки.
5. Укажіть клінічні прояви хвороби за періодами розвитку.
6. Перерахуйте патогномонічні симптоми флеботомної гарячки.
7. Які ускладнення й прогноз гарячки паппатачі?
8. Які методи діагностики, у тому числі лабораторні, є специфічними?
9. Назвіть принципи лікування хворих на флеботомну гарячку.
10. За допомогою яких заходів проводять профілактику флеботомної гарячки?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудником гарячки паппатачі є:**

A. Рикетсія
B. Бактерія
C. Вірус
D. Найпростіші
E. Гриб

**2. Який механізм зараження при гарячці паппатачі?**

A. Повітряно-краплинний
B. Контактний
C. Фекально-оральний
D. Вертикальний
E. Трансмісивний

**3. Резервуаром, джерелом і переносником захворювання є:**

A. Блохи
B. Москіти
C. Мухи
D. Кліщі
E. Воші

**4. У початковий період при типовому перебігу флеботомної гарячки характерна така ознака, як:**

A. Підвищення температури тіла до 39—40 °С
B. Генералізована лімфаденопатія
C. Ангіна
D. Гепатоспленомегалія
E. Лейкоцитоз

**5. Біль при підніманні верхньої повіки — це симптом:**

A. Тауссіга перший
B. Падалки
C. Керніга
D. Піка
E. Брудзінського верхній

**6. Обмежена ін'єкція судин зовнішнього або внутрішнього кута склер у формі трикутника, поверненого вершиною до райдужної оболонки, — це симптом:**

A. Фаже
B. Піка
C. Тауссіга
D. Марінеску—Радовічі
E. Бехтерева

**7. Різка болючість при натисканні на очні яблука — це симптом:**

A. Фаже
B. Піка
C. Тауссіга другий
D. Керера
E. Бехтерева

**8. Яка тривалість високого підвищення температури тіла у більшості хворих на гарячку паппатачі?**

A. 1 день
B. 2—3 дні
C. 4—6 днів
D. 7—10 днів
E. 10—14 днів

**9. Для гематологічних змін при гарячці паппатачі характерним є:**

A. Лейкоцитоз

B. Пойкілоцитоз

C. Анемія

D. Тромбоцитопенія

E. Лейкопенія

**10. Для лікування гарячки паппатачі застосовують:**

A. Пеніцилін

B. Фторхінолони

C. Препарати сурми

D. Протигрибкові засоби

E. Патогенетичні засоби

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

1 — C; 2 — E; 3 — B; 4 — A; 5 — A; 6 — B; 7 — C; 8 — B; 9 — E; 10 — E.

# КРИМ-КОНГО ГЕМОРАГІЧНА ГАРЯЧКА

Крим-Конго геморагічна гарячка (син.: середньоазіатська, узбецька, болгарська геморагічна гарячка, карахалак) — це гостре арбовірусне природно-осередкове зоонозне захворювання, що передається іксодовими кліщами і мокрецями, характеризується гострим початком, двохвильовою гарячкою, вираженою інтоксикацією і тромбогеморагічним синдромом.

Нозоареал Крим-Конго геморагічної гарячки досить великий і відповідає регіонам поширення іксодових кліщів роду Hialomma і мокреців роду Culicoides. Захворювання реєструють у країнах Південно-Східної, Центральної й Середньої Азії, Південно-Східної і Центральної Європи, Африки, Середземномор'я, Чорноморського басейну. Актуальність цієї хвороби для України пояснюється наявністю природних осередків, де резервуаром і переносником інфекції можуть бути певні іксодові кліщі, додатковим резервуаром — різні дикі й свійські тварини. Найбільше вона поширена у південно-східному регіоні України, включаючи Крим, і дуже рідко реєструється в лісистих північно-східних регіонах. В інших регіонах України цю гарячку не виявляють у дикому середовищі й серед людей. Існує ймовірність завезення інфекції з несприятливих регіонів. Увага клініцистів до цієї хвороби зумовлена складністю розпізнавання захворювання на ранніх стадіях, тяжкістю перебігу й високою летальністю, що за певних обставин сягає 30 %.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник Крим-Конго геморагічної гарячки Haemorragogenes chumakovi — вірус, що містить РНК і належить до родини Bunyaviridae. Локалізується переважно в цитоплазмі, малостійкий у навколишньому середовищі, при кип'ятінні інактивується моментально, чутливий до ефіру, хлороформу, дезінфекційних засобів. Ліофілізована культура зберігається понад 2 роки. Найчутливішими до вірусу є клітини нирок ембріона свиней, сирійських хом'ячків, мавп. Дорослі лабораторні тварини (пацюки, миші) не хворіють на Крим-Конго геморагічну гарячку, але переносять безсимптомну інфекцію.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основним переносником і резервуаром інфекції є іксодові кліщі, переважно роду Hyalomma, мокреці роду Culicoides, чим і зумовлене формування ендемічних осередків. Кліщі здатні до трансоваріальної передачі вірусу. Резервуаром вірусу також є дикі невеликі ссавці — лісова миша, малий ховрашок, заєць-русак, вухастий їжак, птахи (зокрема граки), свійські тварини — корови, вівці, кози.

Механізм передачі вірусу — трансмісивний, реалізується через укус кліщів і мокреців. Не виключається ймовірність повітряно-пилового шляху передачі. Зараження можливе в лабораторних і лікарняних умовах, а також при контакті з мертвою твариною. Із зараженим пилом через повітря, з кров'ю зараженої людини віруси здатні потрапляти в організм через мікротравми. Кліщі зберігають вірус довічно, людина заразна у гарячковий період.

Частіше хворіють особи віком 20—60 років, зайняті у сільському господарстві (80 % випадків). Захворювання характеризується сезонністю із травня по вересень (у північних регіонах), яка визначається періодами найбільшої активності кліщів і сільськогосподарських робіт. Сприйнятливість людей висока. Після перенесеного захворювання зазвичай формується стійкий імунітет, але в деяких випадках постінфекційний імунітет не перевищує 2 років.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вірус проникає через шкіру з укусом кліща або внаслідок мікротравм при контакті з кров'ю хворої людини (при внутрішньолікарняному зараженні). У місці вхідних воріт значних змін не спостерігають. Після потрапляння в кров вірус накопичується в клітинах СМФ, де відбувається його розмноження з подальшою масивною вірусемією. Вірус справляє вазотропну дію, а також уражує гіпоталамус і кору надниркових залоз. При вторинній, більш масивній вірусемії з'являються ознаки загальної інтоксикації, ураження ендотелію судин і розвивається ДВЗ-синдром різної вираженості. Важлива роль у патогенезі Крим-Конго геморагічної гарячки належить дії імунних комплексів. Багато питань патогенезу цієї хвороби і досі залишаються до кінця не вивченими.

Патоморфологічні зміни характеризуються геморагічними проявами різної інтенсивності: у шкірі — крововиливи; у печінці — посилене кровонаповнення, набряк, еозинофільні некрози (тільця Каунсілмена); у серці — дистрофічні зміни, крововиливи в епікард, перикард, ендокард; у травному каналі — множинні геморагії в слизові оболонки, нерідко

наявність крові в їх просвіті, однак запальні зміни відсутні; у легенях — крововиливи і набряк; у нирках і надниркових залозах — крововиливи, зерниста дистрофія; у головному мозку — набряк, гіперемія його оболон, крововиливи діаметром 1—1,5 см із руйнуванням речовини мозку.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 Крим-Конго геморагічна гарячка має код А98.0. Загальноприйняту клінічну класифікацію хвороби не розроблено. Потрібно оцінювати тяжкість перебігу захворювання (легкий, середньої тяжкості, тяжкий) за ступенем вираженості інтоксикаційного, геморагічного синдромів і характером ураження органів і систем протягом усього періоду хвороби.

Інкубаційний період становить 1—14 днів (у середньому 2—7 днів). Захворювання починається раптово, хворі можуть вказати годину його виникнення. Виділяють три періоди: 1) початковий (догеморагічний); 2) геморагічний; 3) період реконвалесценції.

У *початковий період* розвиваються загальнотоксичні прояви: швидке підвищення температури тіла до 39—41 °С, іноді з вираженим ознобом; сильний головний біль; біль у суглобах, м'язах, попереку; ломота в усьому тілі. Можливі здуття живота, діарея, блювання, не пов'язане зі споживанням їжі, біль у животі. Рідкісними проявами є запаморочення, розлади свідомості, виражені міалгії, запалення верхніх дихальних шляхів.

Під час огляду виявляють гіперемію обличчя, шиї, ротоглотки, верхньої частини грудної клітки; ін'єкцію судин склер і кон'юнктив; сухість у роті; нерідко позитивний симптом Пастернацького. З боку ССС спостерігають відносну брадикардію, артеріальну гіпотензію, глухість тонів серця.

Початковий період триває від 1 до 7 днів (у середньому 3—4 дні), потім температура тіла знижується до субфебрильної на 1—2 дні. У цей період і розвивається геморагічний синдром із подальшим підвищенням температури тіла до фебрильної. Така двохвильова температурна крива — характерна ознака Крим-Конго геморагічної гарячки. У легких і середньотяжких випадках гарячка частіше має одну хвилю.

*Геморагічний період* відповідає періоду розпалу захворювання, починається із 3—7-го дня хвороби і триває від 1 до 10 днів. Вираженість ДВЗ-синдрому визначає тяжкість і прогноз хвороби. Висип на шкірі спочатку петехіальний, у цей час з'являється енантема на слизових оболонках ротоглотки, потім виникають геморагічний висип на шкірі й слизових оболонках, гематоми в місцях ін'єкцій, кровотечі різної локалізації (прогностично несприятливими ознаками є шлунково-кишкова кровотеча, макрогематурія). Тривалість кровотеч — 1—10 днів. Гіперемія обличчя змінюється блідістю, обличчя одутле, губи ціанотичні, виникає акроціаноз. Характерними проявами цього періоду є біль у животі, блювання, діарея, збільшена й болюча печінка, позитивний симптом Пастернацького, у деяких випадках — олігурія, анурія. Брадикардія змінюється тахікардією (що вказує на тяжкий перебіг), іноді з аритмією, тони серця глухі, АТ знижений. У 10—25 % випадків виникають менінгеальні симптоми, можливе марення; нерідко змінюється поведінка хворого (він сонливий, неспокійний, агресивний).

Нормалізація температури тіла й припинення кровотеч характеризує початок *періоду реконвалесценції*. Тривало зберігається астенізація (до 1—3 міс.), пульс лабільний, наявна артеріальна гіпотензія. Після одужання можуть залишатися алопеція й моно- або поліневрити.

В окремих хворих можуть розвиватися легкі форми хвороби, що перебігають без вираженого тромбогеморагічного синдрому, але вони, як правило, залишаються невиявленими.

## УСКЛАДНЕННЯ

Найтяжчі ускладнення розвиваються в період розпалу хвороби і пов'язані зі станами, що загрожують життю хворого. До таких станів належать масивна кровотеча, гіповолемія, набряк мозку, набряк легень, синдром Уотергауса—Фрідеріксена, печінкова недостатність, ГНН, тромбофлебіти. Відносно рідше й пізніше можуть виникнути ускладнення, зумовлені приєднанням вторинної інфекції, — фокальна пневмонія, отит, сепсис.

## ДІАГНОСТИКА

Важливими *клініко-епідеміологічними критеріями* для встановлення діагнозу є епідеміологічний анамнез (перебування в ендемічних регіонах, сезон, рівень захворюваності та ін.) і характерні клінічні симптоми: гострий початок, рання інтоксикація й різко виражений ДВЗ-синдром, двохвильова температурна крива, лейкопенія, анемізація та ін.

Під час лабораторного дослідження з перших днів хвороби в крові виявляють значну лейкопенію, нейтропенію зі зрушенням до юних форм і мієлобластів, тромбоцитопенію, анеозинофілію, гіпохромну анемію, помірне збільшення ШОЕ. Високий показник гематокриту може свідчити про несприятливий прогноз, а лейкоцитоз — про бактерійні ускладнення. У сечі спостерігають протеїнурію, мікро- і макрогематурію. У разі виражених загальномозкових, менінгеальних симптомів у спинномозковій рідині можна виявити свіжі й змінені еритроцити. Біохімічні показники характеризуються помірним підвищенням активності АлАТ, АсАТ, рівня білірубіну (за рахунок непрямого; збільшення рівня прямого білірубіну — несприятлива ознака). Визначають дуже високий вміст фібриногену, продуктів його деградації; у тяжких випадках — помірне підвищення концентрації сечовини, залишкового азоту, креатиніну.

*Специфічна діагностика* — важливий і надійний критерій підтвердження клінічного діагнозу, але на практиці її використовують рідко. Виявлення вірусу у крові можливе в перші 2—3 дні захворювання; його проводять у спеціалізованих лабораторіях методом ПЛР, РНІФ, а також шляхом зараження лабораторних тварин або в культурі клітин. Серологічні реакції мають більш ретроспективне значення, тому що антитіла з'являються відносно пізно: проводять РЗК, РН та оцінюють наростання їх титру в динаміці.

## ЛІКУВАННЯ

Необхідною умовою є ізоляція хворого з дотриманням правил, спрямованих на захист медичного персоналу від зараження кров'ю хворого, знищення переносників. У разі розвитку ДВЗ-синдрому лікування проводять у реанімаційному відділенні. Дотримуються обережного транспортування й повного фізичного спокою до закінчення періоду геморагічних проявів.

Ефективного *етіотропного лікування* немає. У ранніх стадіях хвороби можливе застосування рибавірину (2 г на добу, курс лікування 3—5 днів). Був отриманий позитивний ефект при внутрішньовенному введенні імунної плазми (150—200 мл), сироватки крові реконвалесцентів (60—100 мл), гіперімунного γ-глобуліну (гетерогенного) — усі ці засоби застосовують за життєвими показаннями.

Як і при всіх геморагічних гарячках, важливого значення набуває *патогенетична терапія*. Проводять інтенсивну дезінтоксикацію; при цьому потрібно контролювати водний баланс і за необхідності (загроза набряку) увести сечогінні засоби, ГКС. Одночасно застосовують гемостатичні препарати (5 % амінокапронову кислоту, фібриноген, кальцію хлорид, етамзилат) під постійним контролем показників згортання крові. У разі виникнення геморагічного синдрому проводять переливання крові (краще свіжоцитратної), плазми, а також еритроцитарної або тромбоцитарної маси. Призначають десенсибілізувальні, серцево-судинні засоби, препарати, що зміцнюють судинну стінку, у разі розвитку набряку або бактерійного ускладнення — антибіотики.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Загальна профілактика* полягає в проведенні заходів щодо боротьби з кліщами й захисту від них людей. Потрібна своєчасна госпіталізація та ізоляція хворих. У стаціонарах і лабораторіях необхідно запобігти зараженню від хворих і їх біологічного матеріалу. Запобіжних заходів слід уживати на всіх етапах обстеження хворого, під час узяття матеріалу, проведення лабораторних досліджень тощо. В осередках інфекції проводять заключну дезінфекцію.

Для *специфічної профілактики* захворювання за епідемічними показаннями в ендемічних регіонах застосовують інактивовану формаліном вакцину з мозку заражених сисунців білих мишей або білих пацюків. Контингент групи ризику — працівники сільського господарства, лісники, співробітники лабораторій, які працюють із культурами збудника. Для екстреної профілактики використовують специфічний імуноглобулін. Заходи в епідемічному осередку включають також дератизацію і дезінсекцію.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Крим-Конго геморагічна гарячка — це гостре арбовірусне природно-осередкове зоонозне захворювання, спричинюване вірусом, який містить РНК і належить до родини Bunyaviridae.
- Нозоареал Крим-Конго геморагічної гарячки відповідає регіонам поширення іксодових кліщів роду Hialomma і мокреців роду Culicoides. Захворювання реєструють у країнах Південно-Східної, Центральної й Середньої Азії, Південно-Східної і Центральної Європи, Африки, Середземномор'я, Чорноморського басейну.
- Кліщі здатні до трансоваріальної передачі вірусу, зберігають вірус довічно. Резервуаром вірусу також є дикі невеликі ссавці, деякі свійські тварини — корови, вівці, кози.
- Механізм передачі збудника — трансмісивний, не виключається ймовірність повітряно-пилового шляху передачі. Хвора людина заразна у гарячковий період. Із кров'ю зараженої людини віруси здатні потрапляти в організм через мікротравми, тому можливі зараження в лабораторіях і лікарнях.
- Сприйнятливість людей висока. Після перенесеного захворювання формується стійкий імунітет, однак у деяких випадках постінфекційний імунітет не перевищує 2 років.
- Вірус проникає в кров і накопичується в клітинах СМФ, де відбувається його розмноження з подальшою масивною вірусемією. Вірус справляє вазотропну дію, а також уражує гіпоталамічну ділянку і кору надниркових залоз. Майже в усіх органах відбуваються крововиливи.
- Двохвильова температурна крива з вираженим геморагічним синдромом на другій хвилі гарячки — характерна ознака Крим-Конго геморагічної гарячки.
- Виявлення вірусу в крові можливе в перші 2—3 дні захворювання. Його проводять у спеціалізованих лабораторіях методом ПЛР, РНІФ, а також шляхом зараження лабораторних тварин або в культурі клітин.
- Лікування переважно полягає в усуненні проявів геморагічного синдрому та його ускладнень.
- Для специфічної профілактики захворювання за епідемічними показаннями в ендемічних регіонах проводять щеплення осіб із груп ризику.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення Крим-Конго геморагічної гарячки.
2. Яка етіологія цього захворювання?
3. Назвіть епідеміологічні особливості Крим-Конго геморагічної гарячки.
4. Опишіть патогенез захворювання.
5. Наведіть клінічну класифікацію Крим-Конго геморагічної гарячки і клінічні прояви за періодами захворювання.

6. Укажіть патогномонічні симптоми і тип температурної кривої Крим-Конго геморагічної гарячки.
7. Які ускладнення й прогноз захворювання?
8. За допомогою яких методів проводять лабораторну діагностику Крим-Конго геморагічної гарячки?
9. Назвіть основні принципи лікування цього захворювання.
10. Укажіть методи профілактики. Яких протиепідемічних заходів уживають в осередку Крим-Конго геморагічної гарячки?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудник Крим-Конго геморагічної гарячки належить до родини:**

A. Togaviridae

B. Bunyaviridae

C. Filoviridae

D. Arenaviridae

E. Orthomyxoviridae

**2. Який механізм зараження при Крим-Конго геморагічній гарячці?**

A. Вертикальний

B. Рановий

C. Фекально-оральний

D. Повітряно-краплинний

E. Трансмісивний

**3. Переносником Крим-Конго геморагічної гарячки є:**

A. Комарі

B. Москіти

C. Мухи

D. Кліщі

E. Собаки

**4. Переносником Крим-Конго геморагічної гарячки є:**

A. Мокреці

B. Мухи

C. Москіти

D. Комарі

E. Бджоли

**5. Розмноження й накопичення вірусів переважно відбувається в:**

A. Епітелії верхніх дихальних шляхів

B. Ентероцитах

C. ЦНС

D. Клітинах СМФ

E. Шкірі

**6. Який тип гарячки характерний для Крим-Конго геморагічної гарячки?**

A. Постійна

B. Переміжна

C. Неправильна

D. Гектична

E. Двохвильова

**7. З перших днів захворювання в крові виявляють:**

A. Лейкоцитоз

B. Лейкопенію

C. Нейтрофільоз

D. Еозинофілію

E. Тромбоцитоз

**8. Для специфічної планової профілактики в ендемічних регіонах застосовують:**

A. Специфічний імуноглобулін

B. Імунну плазму

C. Імунну сироватку

D. Живу ослаблену вакцину

E. Інактивовану формаліном вакцину

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – B; **2** – E; **3** – D; **4** – A; **5** – D; **6** – E; **7** – B; **8** – E.

# ЛЕЙШМАНІОЗИ

Лейшманіози — це група протозойних трансмісивних хвороб людини й тварин, спричинених різними видами роду Leishmania, які характеризуються переважним ураженням внутрішніх органів (вісцеральний лейшманіоз) або слизових оболонок і шкіри (шкірний лейшманіоз).

Ці захворювання посідають одне з найважливіших місць у тропічній медицині. За даними ВООЗ, лейшманіози поширені у 88 країнах світу, у 32 країнах вони підлягають обов'язковій реєстрації. Вісцеральний лейшманіоз є ендемічним у 62 країнах, але близько 90 % припадає на Індію, Бангладеш, Непал, Ефіопію, Республіку Судан, Південний Судан і Бразилію. За експертними оцінками, кількість хворих на лейшманіози в світі становить понад 12 млн осіб. Щороку виникає до 2 млн нових випадків, майже 50 тис. хворих помирає. Приблизно 350 млн людей проживають на ендемічних щодо лейшманіозу територіях. Лейшманіози включені у спеціальну програму ВООЗ із вивчення і боротьби з тропічними хворобами. Вони є однією із актуальних проблем медицини подорожей. Імовірність інфікування неімунних осіб зростає у зв'язку з відвідуванням ендемічних регіонів під час туристичних і ділових поїздок, освоєння нових територій; при цьому можливі серйозні

епідемії цих захворювань. Актуальність лейшманіозів натепер також зумовлена тим, що вони погіршують перебіг ВІЛ-інфекції і є ВІЛ-асоційованими.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудники різних форм лейшманіозів належать до найпростіших і мають значну морфологічну подібність. Їх на сьогодні виявлено близько 20. Основні види — це L. donovani, L. tropica, L. mexicana, L. brasiliensis.

Лейшманії можуть перебувати в двох стадіях — амастигота (*a* — без + грец. *mastigos* — бич, батіг, тобто "без бича", безджгутикова, внутрішньоклітинна) і промастигота (джгутикова). Амастиготи є паразитами клітин СМФ хребетних. Джгутикову стадію спостерігають в організмі москітів-переносників.

Паразитуючи в організмі хребетних тварин або людини, лейшманії зазнають значних морфологічних змін, набувають форми яйцеподібних або округлих нерухомих амастигот, які зазвичай розташовані внутрішньоклітинно, переважно в макрофагах (до 100), клітинах сполучної тканини. Промастигота має веретеноподібну будову — джгутик відходить від переднього кінця паразита; за його допомогою паразит здійснює активний рух.

Лейшманії можуть рости на штучних поживних середовищах, а також у курячому ембріоні і культурі тканин. На особливому поживному середовищі NNN (Нові, МакНіл, Ніколь) лейшманії утворюють безджгутикову форму. Для виділення чистої культури здійснюють посів у конденсаційну воду стерильних пробірок, що містять середовище NNN із додаванням антибіотиків (окрім амфотерицину В) для знищення конкурентної мікрофлори. Після 2 діб росту за температури 22—27 °С на поверхні агару з'являються дрібні круглі колонії, рясний ріст — на 7—21-й день. У культурах клітин лейшманії культивуються за температури 37 °С у формі амастигот. У тілі москіта вони набувають форми сигари. Слід ураховувати, що лейшманії мають певну спільність антигенів з мікобактеріями і трипаносомами, що може бути причиною діагностичних помилок під час проведення серологічних реакцій. Окремі штами лейшманій адаптовані до різних видів тварин і характеризуються тропністю до різних органів і тканин.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції і резервуаром при вісцеральному лейшманіозі є собаки, а також дикі тварини родини собачих (шакали, лисиці) і хвора людина. Джерелом інфекції і резервуаром при шкірному лейшманіозі міського типу слугують хвора людина і собаки, джерелом лейшманіозу сільського типу — різні види гризунів (велика піщанка, червонохвоста піщанка, ховрахи, щури та ін.), резервуаром лейшманіозів Америки — дрібні лісові гризуни, мавпи, лінивці та ін. Вважають, що всі лейшманіози, за виключенням шкірного лейшманіозу, спричинюваного L. tropica, і вісцерального лейшманіозу, збудник якого — L. donovani, є зоонозами.

Основним механізмом передачі лейшманіозів є трансмісивний. Специфічними переносниками лейшманіозів Старого Світу є різні види москітів, які належать до роду Phlebotomus, у Південній Америці — москіти роду Lutzomyia.

Життєвий цикл лейшманій перебігає зі зміною хазяїнів: хребетної тварини або людини і переносника — москіта. Це невеликі двокрилі комахи завдовжки 1,2—5 мм, місцями розмноження яких є нори гризунів, підвали житлових приміщень, сміттєзвалища, гнізда птахів, тріщини скель, печери. У тропічних країнах москіти активні протягом усього року, у Середній Азії — у теплий період року (починаючи з травня). Кров'ю тварин і людини харчуються тільки самиці. Лейшманії (амастиготи), що потрапили у шлунок москіта, через кілька годин перетворюються на джгутикові форми (промастиготи), які розмножуються в кишках і на 4—5-у добу скупчуються у горлі. Заразними москіти стають через 5—8 діб після всмоктування у шлунок інфікованої крові. Паразити зберігаються в організмі комахи протягом усього життя. Хвора людина не заразна для оточення за відсутності переносника.

Разом з основним трансмісивним механізмом передачі в окремих випадках можливі й інші механізми зараження: при переливанні інфікованої крові, статевому контакті з хворим на вісцеральний лейшманіоз. В експерименті доведено можливість зараження при втиранні у шкіру розтертих заражених москітів. Тварини можуть заражатися, поїдаючи тушки хворих тварин. В ендемічних регіонах до особливої групи ризику належать ВІЛ-інфіковані і пацієнти, які одержують імуносупресивну терапію.

Вісцеральний лейшманіоз поширений у країнах із тропічним і субтропічним кліматом. Він трапляється у вигляді спорадичних випадків у Середній Азії, Закавказзі й Південному Казахстані. Шкірний лейшманіоз зоонозного (сільського) типу поширений в Узбекистані, Казахстані, Таджикистані, Туркменістані; шкірний лейшманіоз антропонозного (міського) типу — у країнах Африки, Азії, Центральної та Південної Америки, шкірно-слизовий лейшманіоз — у країнах Америки (Мексика, Гондурас, Гватемала, Венесуела, Бразилія, Перу, Аргентина та ін.). Сезонність лейшманіозу пов'язана із біологічними особливостями переносників. Особливо високу захворюваність реєструють серед новоприбулих в ендемічний осередок.

Після перенесеного захворювання формується імунітет проти гомологічного штаму, перехресного імунітету зазвичай немає. Реінфекція можлива за наявності імунодефіциту.

## ПАТОГЕНЕЗ

При ***вісцеральному лейшманіозі*** патогенез і патологоанатомічна картина істотно не відрізняються при різних географічних підвидах, маючи незначні окремі особливості. Вхідними воротами інфекції є шкіра. На місці укусу зараженим москітом через кілька днів (або тижнів) виникає невелика папула чи виразка. Тут і відбувається первинне розмноження лейшманій.

Потім паразити гематогенно поширюються по всьому організму і фіксуються в клітинах СМФ, де відбувається активне розмноження і накопичення амастигот, що періодично надходять у кров. Розмно-

ження лейшманій у клітинах СМФ призводить до ушкодження органів і проявляється збільшенням печінки із порушенням її функцій, селезінки, лімфатичних вузлів, ураженням кісткового мозку і травного каналу; у них розвиваються некротичні й дегенеративні процеси, утворюються скупчення лейшманій, відбувається розростання сполучної тканини. У разі прогресування захворювання розвивається псевдосиндром Банті (спленомегалія, гіпопластична анемія, порушення кровообігу в селезінковій і ворітній венах); у печінці — фіброз і формування цирозу. Майже в усіх органах, куди проникають макрофаги, що містять лейшманії, виявляють паразитів (серце, надниркові залози, кишки); в окремих випадках вони можуть бути причиною виразок (тонка кишка, слизова оболонка ротової і носової порожнин, мигдаликів). Продукти метаболізму і загибелі лейшманій призводять до розвитку інтоксикації.

Ураження кровотворних органів спричинює виражену гіпергаммаглобулінемію, лейкопенію внаслідок зменшення кількості гранулоцитів і прогресивної анемії. Зменшується тривалість життя лейкоцитів і тромбоцитів. На функціонування імунної системи впливають як самі лейшманії, так і продукти їх метаболізму і розпаду. У ході паразитарного процесу відносно повільно накопичуються специфічні антитіла. Разом із виробленням антитіл до специфічних антигенів лейшманій утворюються автоантитіла. Отже, у патогенезі вісцерального лейшманіозу значне місце посідають імунопатологічні процеси. Імунні комплекси справляють додаткову дію, що уражує нирки.

Слід ураховувати, що виникнення, перебіг і наслідки вісцерального лейшманіозу багато в чому залежить від стану імунної системи і функції Т-лімфоцитів. Якщо стимуляція клітинного імунного захисту була достатньою, то лейшманії знищуються повністю або захворювання перебігає субклінічно, якщо слабкою — розвивається хвороба. Можлива тривала безсимптомна наявність лейшманій в організмі зараженого, що реєструють переважно в країнах Південної Європи, а захворювання може розвинутися на тлі імунодефіциту. Максимальний період безсимптомного перебігу був зареєстрований у хворого, коли клінічні прояви вісцерального лейшманіозу виникли через 7 років після виїзду з ендемічної території. За деякими даними, співвідношення безсимптомних і клінічно виражених форм становить 5 : 1.

До лейшманіозу особливо схильні особи, які страждають на будь-які хронічні захворювання, зі зменшеною масою тіла. Частою супутньою інфекцією є туберкульоз. Захворювання має схильність до затяжного і хронічного перебігу. У прибулих контингентів воно перебігає гостріше із частим розвитком ускладнень. Клінічне одужання не завжди свідчить про повне звільнення організму від лейшманій. Іноді, а саме при індійському варіанті вісцерального лейшманіозу, утворюються лейшманоїди (множинні невеликі вузлики на шкірі, що містять лейшманії), які зберігаються протягом років і навіть десятків років.

При ***шкірному лейшманіозі*** в місці інокуляції промастиготи паразитів швидко проникають у макрофаги, в яких перетворюються на амастиготи і починають активно розмножуватися. Унаслідок активного розмноження лейшманій у місці їх проникнення утворюються специфічні гранульоми (лейшманіоми), що містять плазматичні клітини, нейтрофіли, лімфоїдні елементи. При руйнуванні паразитів продукти їх розпаду безпосередньо діють на прилеглі тканини. Судини в місці інфільтрату і за його межами розширені, спостерігаються набухання і проліферація їх ендотелію, іноді — васкуліт із подальшою облітерацією судин. Виникають набряк поверхневого шару дерми, ушкодження колагену й еластину, а в деяких випадках — їх некроз. У формуванні некрозу важливу роль відіграють імунні комплекси. Надалі відбувається елімінація паразитарних клітин, утворюються епітеліоїдні і гігантські клітини Лангханса. Процес розвитку лейшманіоми складається з трьох стадій: поява папули, утворення виразки і рубцювання.

При шкірному лейшманіозі рано виникає клітинна гіперчутливість сповільненого типу; повільне наростання її активності сприяє розвитку дифузного лейшманіозу. В ураженій ділянці з'являється велика кількість інвазованих макрофагів і незначна кількість лімфоцитів. Надалі з первинного вогнища можливе поширення інфекції гематогенним і лімфогенним шляхами з розвитком лімфангіту й лімфаденіту. При потраплянні лейшманій у кровоносне русло ушкодження внутрішніх органів не відбувається, оскільки ці збудники не мають вісцеротропності. Ураження внутрішніх органів пов'язане із приєднанням вторинної інфекції та імунопатологічними процесами.

При ***шкірно-слизовому лейшманіозі*** у процес можуть залучатися слизові оболонки носа і носоглотки, що нерідко призводить до ушкодження піднебіння і хрящів носа. На сьогодні мало вивчене питання, чому попри виражену клітинну гіперчутливість і наявність циркуляційних антитіл патологічний процес не завжди припиняється самостійно. Одужання більшою мірою зумовлене клітинним імунітетом, яке закінчується формуванням стійкого імунітету до певного штаму лейшманій. Багато питань щодо імунопатогенезу шкірного та шкірно-слизового лейшманіозу перебувають у стадії вивчення. Наприклад, дотепер достеменно невідомо, чи є імунітет, що сформувався, стерильним.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Хоча існує велика кількість географічних підвидів лейшманіозу (наприклад, індійський вісцеральний лейшманіоз ("кала-азар"); середземноморсько-середньоазіатський вісцеральний лейшманіоз тощо), але ВООЗ згідно з МКХ-10 виділяє:

B55 Лейшманіоз
- B55.0 Лейшманіоз вісцеральний
- B55.1 Лейшманіоз шкірний
- B55.2 Лейшманіоз шкірно-слизовий
- B55.9 Лейшманіоз, неуточнений

Клінічна класифікація включає такі форми:

I. *За перебігом:* гострий, підгострий, хронічний, латентний, субклінічний.

II. *За періодами захворювання:* початковий, маніфестний, термінальний (кахектичний).

III. *За ступенем тяжкості:* легкий, середньої тяжкості, тяжкий.

При ***вісцеральному лейшманіозі*** інкубаційний період триває від 3 тиж. до 1 року (рідко до 2—3 років) і в середньому становить 6—8 міс. Початкові прояви хвороби нерідко залишаються непоміченими.

У *початковий період* спостерігають загальну слабість, зниження апетиту, адинамію, незначне збільшення селезінки. Нерідко зміни в місці укусу москіта (первинний афект) хворі не помічають.

У *період розпалу* з'являється гарячка — провідний симптом вісцерального лейшманіозу. Температурна крива зазвичай хвилеподібна. Підвищення температури тіла до 39—40 °С змінюється ремісією. Тривалість гарячки — від кількох днів до кількох місяців, тривалість ремісії — від кількох днів до 1—2 міс.

Збільшення й ущільнення печінки і селезінки — постійні ознаки вісцерального лейшманіозу. Селезінка часто може займати велику частину черевної порожнини. Збільшення її розмірів відбувається швидкими темпами, особливо на 3—6-й місяць хвороби, потім вона збільшується поступово. Збільшення печінки зазвичай менш значуще. Під час пальпації селезінка й печінка щільні, але безболісні; біль виникає лише в разі розвитку перисплініту й перигепатиту. Асцит і набряки з'являються через портальну гіпертензію, чому також сприяє гіпоальбумінемія. Характерні й розлади функції травного каналу, що проявляються діареєю.

Унаслідок збільшення печінки і селезінки серце зміщується вправо, тони його стають глухими, визначається тахікардія як під час гарячки, так і в періоди ремісії, АТ зазвичай знижений. У міру розвитку анемії та інтоксикації ознаки ГСН наростають.

У патологічний процес залучаються як периферичні, так і внутрішні лімфатичні вузли з розвитком мезаденіту, бронхоаденіту, хоча при індійському варіанті вісцерального лейшманіозу лімфаденіт не є частою ознакою.

Шкіра зазвичай стає блідою, із землистим відтінком. А от при індійському варіанті вісцерального лейшманіозу шкіра може поступово набувати темного, майже чорного кольору (звідси назва "чорна хвороба"), що зумовлено, мабуть, гіпоадренокортицизмом як наслідком гематогенного занесення лейшманій у кору надниркових залоз. Іноді розвивається геморагічний синдром. Волосся втрачає блиск, стає сухим і ламким, маса тіла зменшується. Можливий некроз мигдаликів, слизових оболонок ротової порожнини, ясен. Може приєднуватися вторинна інфекція, виникати інфаркт селезінки.

У 10 % хворих на індійський варіант вісцерального лейшманіозу можуть утворюватися шкірні лейшманоїди, що містять лейшманії; збудник може зберігатися в них протягом років і навіть десятиліть. Таким чином, хворий зі шкірним лейшманоїдом — це сталий резервуар збудника і джерело інвазії москітів на довгі роки.

У *термінальний період* розвивається кахексія; м'язовий тонус різко знижений, шкіра стоншена, через передню черевну стінку чітко видно контури значно збільшених селезінки й печінки.

При ***шкірному лейшманіозі*** інкубаційний період коливається від 2—4 міс. до 1—2 років, можливе подовження його навіть до 4—5 років. Спостерігають такі клінічні зміни:

1) первинна лейшманіома: а) стадія папули; б) стадія виразки; в) стадія рубцювання;

2) послідовна лейшманіома;

3) дифузно-інфільтративна лейшманіома;

4) туберкулоїдні (люпоїдні) шкірні прояви. Останні дві форми частіше виникають при шкірному лейшманіозі.

Шкірний лейшманіоз починається з утворення малопомітної папули діаметром 2—3 мм, яка майже не підвищується над рівнем здорової шкіри, не має видимих запальних змін і може деякий час залишатися непомітною. При шкірному лейшманіозі міського типу забарвлення папули бурувате, у центрі можна виявити невелику центральну ямку, нерідко заповнену сухою лускою, як кіркою. Через 3—6 міс. папула поступово збільшується в розмірах і сягає 5—10 мм, шкіра над нею стає буро-червоною, вкривається лусковою кіркою; у разі видалення останньої утворюється виразка, що має круглу форму, гладке або дрібнозернисте дно, вкрите гнійним нальотом. Навколо виразки формується інфільтрат, при розпаді якого розміри виразки поступово збільшуються; виділення з дна виразки незначне, краї підриті, нерівні. Через 2—4 міс. починається поступове її рубцювання, яке закінчується приблизно через 1 рік від початку хвороби (звідси і народна назва — "річник"), іноді затягується до 1,5—2 років (можливо і більше — при порушенні імунітету). Далі на місці виразки залишається рубець, спочатку рожевий, потім блідий, атрофічний. Кількість виразок — від 1 до 3 (може бути до 10); зазвичай вони розташовуються на відкритих ділянках шкіри, доступних москітам (обличчя, руки). При абортивному перебігу папули можуть поступово розсмоктуватися і зникати майже безслідно через кілька місяців від початку їх появи.

При шкірному лейшманіозі сільського типу формування виразки і рубцювання лейшманіоми відбувається швидше. Як правило, папула вирізняється великим розміром, яскравим червоним кольором, наявністю набряку в центрі й навколо нього, швидким збільшенням; іноді вона нагадує фурункул у стадії інфільтрації, відрізняючись від нього більш м'якою структурою і незначною болючістю. Після появи виразка швидко збільшується внаслідок некротизації інфільтрату по периферії. Одиничні виразки іноді бувають величезними, діаметром до 5—15 см і більше. При цьому типі лейшманіозу кількість виразок може сягати кількох десятків і сотень (множинні лейшманіоми), розміри кожної з них невеликі. Характерний розвиток зазвичай болючого регіонарного лімфаденіту. Через 2—3 міс. після утворення виразок вони поступово очищаються, розростається грануляція, нагадуючи папілому; інфільтрат зменшується. Після відторгнення надмірної грануляції залишається характерна шорстка поверхня, на якій з'являються острівці епітелізації (частіше з центра виразки).

Попри відмінність уражень шкіри при міському ("суха виразка") і сільському ("мокра виразка") типах шкірного лейшманіозу, клінічна діагностика їх дуже складна.

Існують певні особливості географічних підвидів шкірного лейшманіозу. Так, при розвитку так званої виразки збирачів каучуку, що може спостерігатися в

лісових регіонах Мексики, Гватемали, Гондурасу, Болівії, Бразилії, Колумбії, Панами, Перу, Еквадору, США, у 50 % хворих уражуються вушні раковини, що потім завершується їх спотворенням. При так званому амазонському лейшманіозі хвороба проявляється у вигляді одиничних або нечисленних виразок на шкірі нижніх кінцівок; це пояснюється тим, що переносник літає низько над землею (до 1 м).

Іноді розвиваються дифузно-інфільтративні лейшманіоми з великою зоною ураження (частіше на кистях, стопах) і без схильності до виразок й утворення рубців. Для них характерні більші, різко обмежені вогнища, що утворюються внаслідок злиття близько розташованих папул. Шкіра на цих ділянках значно інфільтрована і у 3–10 разів товща від нормальної, червона, лущиться, гладка або трохи горбиста. На запальному інфільтраті можуть бути розкидані окремі невеликі виразки. Причина розвитку дифузного лейшманіозу шкіри — дефект клітинного імунітету. Після проведеного лікування часто розвиваються рецидиви, що потребують повторного лікування.

Можливо, унаслідок імунодефіциту в 10 % випадків після перенесеного шкірного лейшманіозу міського типу розвивається повільний хронічний туберкулоїдний (люпоїдний) лейшманіоз шкіри, коли невеликі папули зливаються, утворюючи велику нерівну поверхню. Поверхня папул зазвичай гладка, блискуча, іноді вкрита тонкими лусками. Окремі папули можуть вкритися виразками з утворенням по краях нових папул, а на місці виразок утворюються рубці. Для папули туберкулоїдної (люпоїдної) форми, як для вовчакової люпоми, характерний симптом печеного яблука (при натисканні на папулу скляним шпателем почервоніння зникає, а залишається буре забарвлення, що нагадує колір печеного яблука). Здебільшого папули не вкриваються виразками; вони існують тривалий час (до 20 років і більше), а потім розсмоктуються із формуванням атрофічного рубця.

***Шкірно-слизовий лейшманіоз***, який реєструють у Південній Америці, характеризується шкірними проявами (подібними до інших видів шкірного лейшманіозу), але приблизно у 80 % хворих через 1–2 роки після появи виразок на шкірі відбувається генералізація інфекції з розвитком деструктивних змін у слизових оболонках носа, горла, гортані; можуть уражуватися не лише слизові оболонки, а й хрящі. Навіть після загоєння шкірних виразок ураження слизових оболонок може прогресувати, супроводжуватися гіперплазією прилеглих тканин, руйнуванням носової перегородки, хрящів гортані і трахеї, призводити до спотворення обличчя, інвалідизації хворого. Ураження судин і регіонарних лімфатичних вузлів спостерігають часто. При типовому перебігу загальний стан залишається відносно задовільним. Неліковані випадки майже завжди закінчуються летально.

## УСКЛАДНЕННЯ

При ***вісцеральному лейшманіозі*** характерними ускладненнями є приєднання різноманітної вторинної інфекції, нефрит, цироз печінки, злоякісна анемія, агранулоцитоз, ДВЗ-синдром, набряк гортані, виразковий стоматит, нома, ентерит, ентероколіт.

При ***шкірному лейшманіозі*** приєднання бактерійної інфекції може призводити до розвитку тяжких ускладнень і навіть до летального наслідку.

## ДІАГНОСТИКА

*Клінічні критерії* ***вісцерального лейшманіозу:***

- перебування в ендемічній зоні;
- тривала хвилеподібна, неправильна гарячка, що не піддається лікуванню антибактерійними препаратами;
- генералізований лімфаденіт, спленогепатомегалія;
- помірна інтоксикація;
- темне забарвлення шкіри, часто — петехіальний висип, кровотечі;
- схильність до хронічного перебігу з рецидивами і загостреннями;
- прогресивна кахексія;
- формування лейшманоїду.

У гемограмі визначають значне зменшення кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну, колірного показника. Характерні пойкілоцитоз, анізоцитоз, анізохромія. Також виявляють значну лейкопенію, нейтропенію при відносному лімфоцитозі. Постійною ознакою є анеозинофілія. Лейкопенія супроводжується тромбоцитопенією. Здатність крові згущуватися і резистентність еритроцитів знижені. ШОЕ різко збільшується до дуже високих цифр.

*Специфічна діагностика.* Вісцеральний лейшманіоз підтверджують під час паразитоскопії. Лейшманії виявляють у крові (мазок, товста крапля). Найнадійнішим методом є вивчення пунктатів кісткового мозку, селезінки або печінки, де лейшманії легко виявити (фарбування за Романовським—Гімзою або Брауном—Гоппсом). Проводять також посів пунктату для отримання культури збудника (середовище Шнейдера або NNN). Іноді вдаються до трепанобіопсії клубової кістки, біопсії лімфатичних вузлів. Ефективними є такі методи: РІФ, ІФА, РЗК, РЛА з антигеном із культури лейшманій, біологічна проба (зараження хом'яків). Треба мати на увазі, що майже в половини хворих на ВІЛ-інфекцію і вісцеральний лейшманіоз результати серологічних тестів бувають негативними. Натепер усе частіше для діагностики лейшманіозу застосовують ПЛР.

Важливе значення у встановленні діагнозу в ендемічних осередках має найпростіша реакція на виявлення гіпергаммаглобулінемії, наявної у хворих на вісцеральний лейшманіоз (поява білого забарвлення сироватки, що містить підвищену концентрацію γ-глобуліну, при змішуванні її із 40 % формаліном — реакція Нейпіра). Однак зараз частіше проводять електрофоретичне дослідження протеїнограми. Шкірний тест Монтенегро не відіграє особливої діагностичної ролі для визначення гостроти процесу, адже він може бути позитивним або негативним за наявності дермального лейшманоїду. Цей тест використовують для ретроспективної діагностики, оскільки він стає позитивним не раніше ніж через 6 міс. після одужання.

*Клінічні критерії* ***шкірного та шкірно-слизового лейшманіозу:***

- факт перебування на ендемічній території;

- характерні специфічні ураження шкіри і слизових оболонок (динаміка розвитку, відсутність болю, гарячки, інтоксикації, виражених гематологічних розладів, ураження внутрішніх органів).

*Специфічна діагностика.* Матеріал для мікроскопічного дослідження слід брати з краю ураженої ділянки чи інфільтрату. Елементи тканини і серозну рідину використовують для приготування мазка, фарбуючи за Романовським—Гімзою або Брауном—Гоппсом. Отриманий матеріал потрібно культивувати на середовищі NNN або Шнайдера. У деяких випадках лейшманії можна висіяти з крові, пунктату кісткового мозку за відсутності ураження внутрішніх органів. Якщо лейшманії виявити не вдається, допоміжним методом слугують серологічні реакції — РЗК, РІФ, ІФА, РЛА, шкірний тест (через 3 міс. від початку хвороби).

## ЛІКУВАННЯ

При лікуванні хворих на ***вісцеральний лейшманіоз*** потрібно проводити постійний контроль за його ефективністю. Слід ізолювати хворих від інших пацієнтів, які могли б стати причиною виникнення вторинних додаткових інфекцій у хворих на лейшманіоз. Необхідне повноцінне харчування з достатньою кількістю білків і вітамінів, оскільки хворі нерідко кахектичні.

Єдиним зареєстрованим протилейшманіозним препаратом в Україні є амфотерицин В. В інших країнах світу його рекомендують застосовувати за відсутності ефекту від препаратів сурми або наявності тяжкого перебігу захворювання. Амфотерицин В призначають із розрахунку 0,00025—0,001 г/кг; препарат уводять внутрішньовенно повільно, розводячи в 5 % розчині глюкози, щодня або через день. Курс лікування триває до досягнення курсової дози 0,02 г/кг.

У всьому світі етіотропне лікування будь-яких форм вісцерального лейшманіозу проводять за допомогою препаратів п'ятивалентної сурми (натрію стібоглюконат або меглуміну антимоніт); їх уводять повільно, протягом 5—10 хв. Можливе розведення добової дози в 50—100 мл 5 % глюкози або декстрози для краплинного введення. Добова доза в середньому становить 0,002 г/кг (із розрахунку щодо сурми). Ін'єкції здійснюють щодня, курс лікування — до 30 днів. У разі рецидиву захворювання курс повторюють через 14 діб.

Солюсурмін — натрієва сіль комплексної сполуки п'ятивалентної сурми і глюкуронової кислоти — також є препаратом першої лінії. Його випускають в ампулах по 10 мл 20 % розчину, призначають у добових дозах (0,1—0,15 г/кг) залежно від віку і стану хворого. Добову дозу солюсурміну вводять дорослим за 2 рази — вранці та ввечері. Уведення препарату починають із доз, приблизно в 3 рази нижчих, ніж максимальні (оптимальні) терапевтичні дози. Потім дозу щодня збільшують на 0,01 г/кг, досягаючи терапевтичної дози на 6—10-й день лікування. Дорослим препарат можна вводити внутрішньовенно у вигляді 20 % розчину. Можливе розведення добової дози в 50—100 мл 5 % глюкози або декстрози. Курс лікування становить 20 днів, іноді його доводиться подовжувати до 30 днів; при ранньому клінічному одужанні курс може бути скорочений до 15 днів. Якщо після виписування зі стаціонару стан хворого починає погіршуватися (рецидив), зокрема з'являються лейкопенія, анемія, то лікування повторюють через 14 діб.

Для лікування вісцерального лейшманіозу як препарати другої лінії застосовують: пентамідину ізотіонат — 0,004 г/кг через день протягом 11 тиж.; паромоміцин — по 0,015 г/кг щодня внутрішньом'язово протягом 30 днів; амінозидин, який, до речі, можна вводити одночасно із препаратами п'ятивалентної сурми різними шприцами у різні ділянки.

Перший пероральний препарат для лікування вісцерального лейшманіозу — мілтефозин — був зареєстрований в Індії після проведення повноцінних випробувань. Передбачається, що цей препарат замінить препарати п'ятивалентної сурми й амфотерицину В як ліків першої лінії. ВООЗ вважає доцільним використання мілтефозину в усіх високоендемічних країнах.

Крім специфічних засобів необхідні патогенетична терапія і профілактика приєднання бактерійної інфекції. Слід призначати загальнозміцнювальну терапію, препарати заліза і фосфору (для вживання всередину), вітамін $B_{12}$, повноцінне харчування, збагачене тваринним білком і вітамінами. При вираженій анемії проводять переливання крові або еритроцитної маси; при кровотечі — гемостатичну терапію; при виникненні або загрозі бактерійних ускладнень — антибіотикотерапію. Якщо гематологічні показники сягають критичних значень, хіміотерапія виявляється неефективною, то виконують операцію відчаю — спленектомію.

Лейшманії нестійкі до високої та низької температури, тому певну ефективність при ***шкірному лейшманіозі*** має місцеве прогрівання шкіри (до 40—41 °С) у вигляді гарячих ванн протягом багатьох місяців. При неускладнених поодиноких шкірних ураженнях проводять кріотерапію сеансами по 15—20 с протягом 1—2 тиж. Хірургічне лікування вогнищ у період розпалу не рекомендується, однак після специфічного лікування іноді виникає потреба у проведенні коригувального оперативного втручання (косметичні, пластичні операції).

## ПРОФІЛАКТИКА

*Загальна профілактика* полягає у:

- ранньому виявленні, ізоляції, госпіталізації й лікуванні хворих;
- контролі якості лікування;
- захисті людей від нападу москітів і боротьбі з ними (знищення місць їх виплоду, застосування інсектицидів, сіток);
- здійсненні заходів щодо ліквідації бродячих собак і контролю захворюваності (санація) домашніх собак та інших інфікованих тварин із використанням серологічних тестів;
- ретельному очищенні житлових і виробничих приміщень і дворів із подальшою дезінфекцією 10 % розчином хлорного вапна (забезпечує знищення личинок москітів).

*Специфічна профілактика* ***вісцерального лейшманіозу*** розробляється.

При міському типі шкірного лейшманіозу здійснюють ветеринарні заходи: до початку епідемічного сезону собакам проводять профілактичні щеплення живими культурами лейшманій. При сільському типі шкірного лейшманіозу вживають дератизаційних заходів, що спрямовані на знищення гризунів, які є джерелом інфекції.

*Специфічну профілактику* розроблено лише відносно ***шкірного лейшманіозу***, спричинюваного L. major, у країнах, де були гіперендемічні осередки (середньоазіатські республіки колишнього СРСР, Іран, Ізраїль). Профілактику проводять живою вакциною з утворенням однієї виразки в місці введення, загоєння якої настає приблизно через 1 рік.

*Специфічну профілактику* для інших форм ***шкірного та шкірно-слизового лейшманіозу*** не розроблено.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Лейшманіози — це група інфекційних хвороб із трансмісивним механізмом передачі, спричинюваних найпростішими. Розрізняють шкірний, шкірно-слизовий і вісцеральний лейшманіози.
- Переносниками хвороби є москіти.
- Лейшманіози спричинюють близько 20 різних видів лейшманій; окрім хвороб, збудниками яких є L. donovani та L. tropica, усі інші лейшманіози належать до зоонозів.
- Лейшманії існують у двох формах: промастигота й амастигота, що формуються послідовно в організмах москіта і хазяїна — хребетної тварини; можуть рости на спеціальних штучних середовищах і в культурах тканин.
- Вісцеральний лейшманіоз характеризується ураженням органів СМФ, періодами гарячки та ремісії, збільшенням селезінки й печінки, прогресивною анемією.
- Шкірний лейшманіоз в типових випадках характеризується відсутністю гарячки та інтоксикації, послідовним утворенням на шкірі у місці укусу москіта папули, виразки і рубця.
- Для діагностики лейшманіозу застосовують паразитоскопію мазка і товстої краплі крові, пунктату кісткового мозку, селезінки, печінки, країв папули або шкірної виразки при фарбуванні за Романовським—Гімзою або Брауном—Гоппсом.
- Додатковими методами діагностики можуть бути посів крові чи пунктатів кісткового мозку, печінки й селезінки на поживне середовище NNN або Шнайдера, серологічні реакції.
- Для лікування лейшманіозу як препарати першої лінії застосовують амфотерицин В та різні препарати сурми.
- Для лікування шкірного лейшманіозу можна призначати кріотерапію або прогрівання шкіри на місці ураження до 40 °С і вище.
- Специфічну профілактику розроблено лише для лейшманіозу, спричинюваного L. major. У випадках інших лейшманіозів проводять неспецифічну профілактику — захист людей від нападу москітів і боротьба з ними, санація і вакцинація хребетних свійських тварин, боротьба з дикими хребетними тваринами — хазяїнами лейшманій.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення лейшманіозів.
2. Який життєвий цикл лейшманій?
3. Назвіть особливості епідеміології лейшманіозів.
4. Опишіть основні етапи патогенезу вісцерального лейшманіозу.
5. Укажіть патогенетичні особливості шкірного лейшманіозу.
6. Перерахуйте форми лейшманіозів згідно з МКХ-10.
7. Які основні клінічні прояви періоду розпалу вісцерального лейшманіозу?
8. Назвіть клінічні характеристики послідовності шкірних змін при шкірному лейшманіозі.
9. Які клінічні особливості шкірно-слизового лейшманіозу?
10. Перерахуйте основні препарати першої ланки для лікування лейшманіозу.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудники лейшманіозів належать до:**

A. Вірусів

B. Бактерій

C. Гельмінтів

D. Грибків

E. Найпростіших

**2. В організмі людини лейшманії проходять стадію:**

A. Промастиготи

B. Амастиготи

C. Спори

D. Вегетативної форми

E. Шизонта

**3. Лейшманії добре культивуються на:**

A. Середовищі NNN

B. Середовищі Ендо

C. Середовищі Кітта—Тароцці

D. Середовищі Лєвіна

E. Кров'яному агарі

**4. Лейшманії в організмі людини є паразитами клітин:**

A. Печінки

B. ЦНС

C. Нирок

D. СМФ

E. Еритроцитів

**5. Якими переносниками передаються лейшманії?**

A. Мухами

B. Москітами

C. Клопами

D. Вошами

E. Блохами

**6. Антропонозним вважають лейшманіоз, спричинюваний:**

A. L. donovani

B. L. amazonensis

C. L. mexicana

D. L. infantum

E. L. major

**7. Яка зміна в гемограмі не є характерною для типового перебігу вісцерального лейшманіозу?**

A. Зменшення кількості еритроцитів

B. Зниження рівня гемоглобіну

C. Анізоцитоз

D. Лейкопенія

E. Лейкоцитоз

**8. Основним елементом початкової стадії шкірного лейшманіозу є:**

A. Еритема

B. Папула

C. Везикула

D. Пустула

E. Розеола

**9. Для лікування вісцерального лейшманіозу застосовують:**

A. Доксициклін

B. Амфотерицин B

C. Левоміцетин

D. Ампіцилін

E. Лінкоміцин

**10. Специфічну профілактику розроблено для лейшманіозу, спричинюваного:**

A. L. mexicana

B. L. major

C. L. donovani

D. L. infantum

E. L. amazonensis

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – E; **2** – B; **3** – A; **4** – D; **5** – B; **6** – A; **7** – E; **8** – B; **9** – B; **10** – B.

# РИКЕТСІОЗИ

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Рикетсіози — велика група гострих трансмісивних інфекційних захворювань, спричинюваних своєрідними внутрішньоклітинними мікроорганізмами — рикетсіями.

Термін "rickettsia" у 1916 р. запропонував засновник учення про рикетсії і рикетсіози бразильський учений Е. да Роша Ліма до роду мікроорганізмів, першого представника якого виділив із крові хворого на плямисту гарячку Скелястих гір американський дослідник Х. Риккетс у 1909 р. Надалі захворювання, спричинювані рикетсіями, стали називати рикетсіозами. Сьогочасний розподіл рикетсіозів значно відрізняється від того, що існував тоді. Класифікація рикетсій постійно змінюється через удосконалення методів ідентифікації й підходів до критеріїв роду і видів.

У родині Rickettsiaceae на сучасному етапі виділяють рід Rickettsia, який включає щонайменше 22 види, патогенні для людини. Захворювання, спричинювані справжніми представниками роду Rickettsia (за К. Вільямсом зі співавт., 2007), поділяють на такі групи:

I. Група висипного тифу:
- Епідемічний, або вошивий, висипний тиф (рецидивна форма — хвороба Брілла—Цінссера)
- Ендемічний, або щурячий, висипний тиф

II. Група кліщової плямистої гарячки:
- Плямиста гарячка Скелястих гір, або кліщовий рикетсіоз Америки
- Марсельська, або середземноморська, гарячка
- Кліщовий рикетсіоз, або кліщовий висипний тиф Північної Азії
- Віспоподібний, або везикульозний, рикетсіоз
- Північноавстралійський кліщовий висипний тиф
- Японська річкова гарячка, або гарячка цуцугамуші

III. Некласифіковані рикетсіози:
- Астраханська плямиста гарячка
- Японська плямиста гарячка
- Ізраїльська плямиста гарячка
- Африканська гарячка кліщового укусу
- Плямиста гарячка островів Флінедерса
- Австралійська висипна гарячка
- Каліфорнійський блошиний рикетсіоз
- TIBOLA (кліщова лімфаденопатія) (DEBONEL)
- Далекосхідний кліщовий рикетсіоз
- Американський паркеровський рикетсіоз (поки що загальноприйнятої назви немає)
- Американський рикетсіоз Північної Каліфорнії (поки що загальноприйнятої назви немає), спричинюваний R. species 364D
- Мароканський рикетсіоз (поки що загальноприйнятої назви немає)
- Гарячка без висипу, або рикетсіоз, спричинюваний R. helvetica (поки що загальноприйнятої назви немає)
- Массілійський кліщовий рикетсіоз (поки що загальноприйнятої назви немає)

По суті, саме перераховані вище хвороби і є справжніми рикетсіозами. Із них не всі поширені в Україні, тому надалі більшу увагу приділятимемо тим рикетсіозам, що можуть спостерігатися в нашій країні й достатньо вивчені (увійшли в Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 1984). Це епідемічний та ендемічний висипний тиф, марсельська гарячка, везикульозний рикетсіоз.

Як видно із наведеної класифікації, велику кількість рикетсіозів ще не класифіковано. Із них окремі випадки астраханської плямистої гарячки і TIBOLA (кліщової лімфаденопатії) уже було зафіксовано в Україні, однак через невелику кількість спостережень у світі вони потребують подальшого вивчення науковцями, тому в цьому виданні підручника не розглядатимуться.

У XX ст. до рикетсіозів належали збудники, які на сьогодні виокремлено в інші генерації через їхню значну відмінність від справжніх рикетсій. Це Ку-гарячка, яку колись розглядали у групі пневмотропних рикетсіозів; нині належить до окремої родини Coxiellaceae. Волинська, або п'ятиденна, гарячка і пароксизмальний рикетсіоз (відкритий і описаний лише в Україні в 1945—1950 рр.), які раніше входили до групи пароксизмальних рикетсіозів, нині виокремлені в окрему родину Bartonellaceae, до якої належать і збудники хвороби котячих подряпин, системного бартонельозу та ін. Через такі суттєві класифікаційні зміни Ку-гарячка і волинська гарячка будуть розглянуті окремо. Хоча ці хвороби, згідно з МКХ-10, і входять у блок "Рикетсіози", але слід пам'ятати, що зазначену класифікацію створено ще в 1992 р., і тому в наступному перегляді МКХ зміни, що відбулися, буде враховано.

Рикетсії — облігатні внутрішньоклітинні паразити, які не розмножуються всередині вакуолей клітин хазяїна і не паразитують у лейкоцитах. Розміщуючись спочатку біля ядра у цитоплазмі, вони поступово заповнюють усю клітину, що призводить до її загибелі. Рикетсії здатні утворювати ендотоксин, зв'язаний

з їхньою мембраною. Під час нагрівання й обробленння формаліном він втрачає токсичність, але зберігає антигенні властивості. Найбільшу антигенну активність має оболонка рикетсій. Подібність антигенної структури призводить до формування перехресного імунітету, що потрібно враховувати під час проведення серологічних реакцій. Рикетсії не утворюють L-форм під впливом антибіотиків, що зумовлює відсутність резистентності до них.

Рикетсії нестійкі у навколишньому середовищі: при нагріванні до 60 °С гинуть через кілька хвилин, швидко нейтралізуються під дією 0,5 % розчину формаліну, фенолу, ефіру, спирту; проте добре переносять висушування до 2 міс. і більше. Для фарбування рикетсій застосовують метод Романовського–Гімзи. За Грамом вони забарвлюються негативно. Поліморфізм рикетсій зумовлюється фазою їх розвитку: нитковидні форми – рання фаза, палички і коки – кінцева. Фільтрівні форми незрілі, вони набувають патогенності та імуногенності лише після пасажів на курячих ембріонах.

Вхідними воротами інфекції є шкіра і слизові оболонки. Збудники тифів і рикетсіозів із групи плямистих гарячок потрапляють в організм людини при укусі інфікованими членистоногими переносниками. З допомогою кліщів – переносників збудників різних форм (видів) плямистої гарячки і гарячки цуцугамуші – рикетсії потрапляють у глибокі шари шкіри людини при укусі. Воші та блохи (переносники відповідно епідемічного й ендемічного висипного тифу) відкладають інфіковані випорожнення на шкіру; хвороба виникає тоді, коли мікроорганізми проникають усередину через ранки на шкірі. Для більшості рикетсіозів характерна ендемічність, що пояснюється певним видовим спектром уразливих тварин, які є резервуаром і джерелом інфекції, та комах-переносників.

# ЕПІДЕМІЧНИЙ ВИСИПНИЙ ТИФ І ХВОРОБА БРІЛЛА–ЦІНССЕРА

Епідемічний висипний тиф (європейський, історичний, космополітичний, вошивий висипний тиф, військовий, голодний тиф, госпітальна, тюремна, табірна гарячка) – гостре антропонозне інфекційне захворювання із трансмісивним механізмом передачі, спричинюване рикетсіями Провасека, яке характеризується циклічним перебігом з інтоксикацією, гарячкою, розеольозно-петехіальним висипом, ураженням серцево-судинної і нервової систем.

Хвороба Брілла–Цінссера (син.: спорадичний, або рецидивний висипний тиф) – пізній рецидив епідемічного висипного тифу, що розвивається внаслідок ендогенної реактивації інфекції в осіб, які перехворіли на епідемічний висипний тиф, і характеризується відносно легким перебігом.

Епідемії висипного тифу неодноразово виникали на земній кулі, особливо у часи різних соціальних потрясінь (звідси походять назви – голодний тиф, воєнний тиф).

На сьогодні епідемічний висипний тиф трапляється на всіх континентах, де реєструється переважно серед людей із низьким соціально-культурним та економічно-матеріальним рівнем життя. Останніми роками хворобу виявляють в Африці (Бурунді, Руанда, Туніс, Алжир, Лівія, Республіка Судан, Південний Судан, Ефіопія, Сомалі, Чад, Нігерія, ДР Конго), Латинській Америці (Мексика, Колумбія, Чилі, Болівія, Еквадор, Перу) та Азії (Китай, Непал, Індія, Бангладеш, Пакистан, Малайзія та ін.). Щорічно фіксують від 6 до 10 тис. хворих. Протягом 2 міс. у 1997 р. в Бурунді відбулася епідемія висипного тифу з ураженням понад 43 тис. осіб і летальністю до 10 %. За рівнем летальності епідемічний висипний тиф і плямисту гарячку Скелястих гір вважають найтяжчими серед рикетсіозів. В Україні спалах епідемічного висипного тифу останній раз відбувався під час німецької окупації в 1941–1944 рр., окремі випадки спостерігали до середини 1960-х років в окремих районах Чернівецької та Івано-Франківської областей. Упродовж останніх 50 років у нашій країні реєстрували лише випадки хвороби Брілла–Цінссера. Однак і нині епідемічна ситуація залишається потенційно небезпечною, що зумовлено наявністю достатньо великої кількості осіб, які перехворіли на епідемічний висипний тиф у період Другої світової війни і можуть захворіти на хворобу Брілла–Цінссера. За умови збільшення кількості безхатченків, які майже стовідсотково завошивлені, й активації міграційних процесів це може призвести до масового спалаху і навіть епідемії. Так, у лютому 2003 р. в Миколаївській області у жінки віком 35 років із педикульозом і її дитини віком 10 років за результатами серологічних досліджень ретроспективно було встановлено перенесену раніше висипнотифозну інфекцію. У 1998 р. в Росії у психоневрологічній районній лікарні відбувся резонансний спалах епідемічного висипного тифу з ураженням 29 пацієнтів і медичних працівників.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник хвороби – рикетсії Провасека (Rickettsia prowazekii), які існують у двох стадіях: вегетативній, або тканинній (забезпечує ріст і розмноження рикетсій), і стадії спокою (забезпечує збереження у навколишньому середовищі та проникнення до чутливої клітини). Вони мають два антигени: поверхнево розміщений видонеспецифічний (загальний із рикетсіями ендемічного тифу і протеєм ОХ-19) – термостабільний розчинний антиген ліпідно-поліцукридно-білкового походження; під ним розташований видоспецифічний нерозчинний термолабільний білково-цукридний антигенний комплекс. Для захисту від фагоцитозу рикетсії мають фосфоліпази і гемолізин. Культивують рикетсії Провасека на лабораторних одежних вошах, у легенях білих мишей (інтраназальне зараження тварин) і в культурі тканин.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є людина, яка заразилася вперше (епідемічний висипний тиф) або має рецидив

висипного тифу (хвороба Брілла—Цінссера). Хворий становить небезпеку в останні 2—3 дні інкубаційного періоду, протягом усього гарячкового періоду й до 7—8-го дня нормальної температури тіла. Рикетсії у невеликій концентрації можна виявити в крові й після того, але вони не мають епідеміологічного значення. Резервуаром у міжепідемічний період є особи, які перехворіли на епідемічний висипний тиф, а також деякі тварини (американські білки-літуни, окремі свійські тварини, кліщі). Однак на сьогодні епідемічний висипний тиф усе ж розглядають як типовий трансмісивний антропоноз.

Рикетсії Провасека передаються через вошей — переважно через одежну (Pediculus vestimenti), а зрідка — через головну (Pediculus capitis). Механізм передачі трансмісивний. Воша інфікується під час смоктання крові хворого і стає заразною для людини на 5—6-й день. За цей період рикетсії розмножуються в епітелії кишок і виділяються з фекаліями протягом життя воші, але інфіковані воші гинуть уже через 7—20 днів. Оптимальна температура повітря для існування вошей — 30—32 °С (вона відповідає температурі простору між тілом людини без гарячки і його білизною), тому вони швидко залишають хворих із гарячкою та трупи, що зумовлює інфікування здорових людей.

Людина заражається при розчухуванні, втираючи в місця укусів фекалії вошей, які останні виділяють під час смоктання крові. Також потрапляння екскрементів вошей можливе у разі їх роздавлювання на місці існуючих у людини саден, подряпин. У висохлих фекаліях рикетсії зберігаються до 1 року, на поверхні шкіри — до 2 міс. Крім того, можлива передача інфекції повітряно-пиловим шляхом (часто в лабораторних умовах) при вдиханні висохлих фекалій або решток вошей. При цьому збудник потрапляє через мікроушкодження шкіри або слизових оболонок ока і ротоглотки. Описано окремі випадки інфікування під час переливання крові, узятої у хворих в інкубаційний період. Рикетсії Провасека не потрапляють у сечу, слину, мокротиння, випорожнення. За відсутності вошей хвора людина небезпеки для оточення не становить, проте медичний персонал може заразитися під час контакту з кров'ю хворого.

Сприйнятливість до епідемічного висипного тифу загальна. Постінфекційний імунітет напружений, тривалий. У частини реконвалесцентів рикетсії Провасека можуть зберігатися в організмі протягом десятків років (нестерильний імунітет) і за певних умов розвивається хвороба Брілла—Цінссера.

Для захворювання характерна зимово-весняна сезонність. Це пов'язано з більш тривалим і тісним перебуванням людей у приміщеннях, що за наявності педикульозу створює умови, сприятливі для виникнення епідемії. Ендемічність для епідемічного висипного тифу не характерна, проте відзначено більшу частоту його реєстрації в країнах із низьким рівнем життя. На поширення захворювання впливають такі чинники, як педикульоз, низькі санітарно-гігієнічні умови (значне скупчення населення, міграція, відсутність центрального водопостачання, каналізації, бань та ін.). Ознак епідемії захворювання набуває під час воєн, голоду, стихійних лих. За відсутності лікування у сприйнятливій популяції епідемічний висипний тиф розвивається як циклічне захворювання і триває протягом 3 років. Протягом 1-го року кількість хворих невпинно зростає, протягом 2-го — спостерігають пік епідемічного спалаху, на 3-й рік епідемія вщухає, тому що більшість населення вже має імунітет. До групи ризику належать особи без певного місця проживання і працівники сфери обслуговування — перукарень, лазень, транспорту, лікувально-профілактичних закладів.

Численні мікробіологічні дослідження довели, що R. prowazekii, які спричинюють рецидивну форму висипного тифу (хворобу Брілла—Цінссера), не відрізняються за морфологічними, біологічними та антигенними властивостями від "класичного" штаму — збудника епідемічного висипного тифу. Це явище пояснюється тим, що рикетсії Провасека здатні утворювати фільтрівні форми, в яких відсутні патогенні та імуногенні властивості. Такі форми можуть зберігатися в організмі реконвалесцента внутрішньоклітинно протягом десятків років. Через певний час унаслідок деяких обставин (зниження специфічного імунітету, інші невивчені умови) рикетсії перетворюються на типові форми і спричинюють захворювання, яке перебігає з менше вираженою клінічною картиною, ніж після первинного інфікування. Однак пацієнти із хворобою Брілла—Цінссера становлять значну епідемічну небезпеку. Так, спостереження виявили, що саме легкі, нерозпізнані форми цієї хвороби за наявності педикульозу ставали початком епідемічних спалахів висипного тифу з тяжким клінічним перебігом.

## ПАТОГЕНЕЗ

Епідемічний висипний тиф перебігає циклічно. Після проникнення в організм рикетсії вже через 5—15 хв з'являються в крові, де частина їх гине під дією бактерицидних чинників, а основна маса потрапляє до кровоносних судин, де відбувається первинне розмноження і накопичення їх протягом інкубаційного періоду. Надалі відбувається масивний одномоментний викид рикетсій у кровоносне русло (первинна рикетсіємія), що супроводжується частковою загибеллю збудників із виділенням ендотоксину. Токсинемія зумовлює гострий початок хвороби із симптомами загальної інтоксикації і функціональними судинними розладами, які проявляються вазодилатацією, паралітичною гіперемією, сповільненням кровотоку, тканинною гіпоксією.

Частина рикетсій проникає в нові ендотеліальні клітини, де відбувається їх розмноження. При цьому уражуються переважно дрібні судини — капіляри, прекапіляри, дрібні артеріоли, венули. Розмноження рикетсій призводить до загибелі клітин, унаслідок чого відбувається вихід у кров нової порції збудників; так процес іде багаторазово й циклічно. Прогресує токсинемія: у кровотік виділяється все більше ендотоксинів збудника і токсичних речовин — продуктів розпаду ендотеліальних клітин. Це спричинює зміни реологічних властивостей крові, розлади мікроциркуляції з розширенням судин, підвищення проникності судинної стінки, паралітичну гіперемію, стаз, тромбоз — розвивається ДВЗ-синдром.

Починаючи з 5—6-го дня хвороби у кровоносних судинах розвиваються специфічні патоморфологічні зміни — на ділянках ушкодженого ендотелію утво-

рюються пристінкові конусоподібні тромби у вигляді бородавок. Цей вид ушкодження судин отримав назву "бородавчастий ендоваскуліт". Безпосередньо у місці дефекту й біля основи бородавки утворюється клітинний інфільтрат (периваскуліт) у вигляді муфти. У місцях ушкодження всіх трьох судинних оболонок розвивається деструктивний тромбоваскуліт із частою обтурацією судини тромбом. Стінка судини стає тоншою, підвищується її ламкість. У разі порушення цілості судини навколо неї виникає проліферація поліморфноядерних клітин і макрофагів, унаслідок чого утворюються специфічні висипнотифозні гранульоми. Вони генералізовано формуються за ходом дрібних судин і виявляються у головному мозку, кірковій речовині надниркових залоз, нирках, міокарді, селезінці, шкірі та слизових оболонках. Унаслідок цих патоморфологічних змін виникає деструктивно-проліферативний ендотромбоваскуліт, який є патоморфологічною основою епідемічного висипного тифу. Розлади мікроциркуляції нарівні з дистрофічними змінами зумовлюють розвиток специфічних уражень у багатьох органах і тканинах — виникають менінгоенцефаліт, патологія печінки, нирок, надниркових залоз, екзантема й енантема.

Наростання титрів специфічних антитіл при інфекційному процесі й утворення ЦІК зумовлюють зниження рикетсіємії та токсинемії (що клінічно проявляється поліпшенням стану хворого) і сприяють елімінації збудника з організму. Проте частина рикетсій може заноситися мононуклеарами в лімфатичні вузли і в латентній формі зберігатися в них протягом тривалого періоду.

Приблизно у 15–20 % осіб, які перенесли первинний висипний тиф, унаслідок реактивації розвивається хвороба Брілла–Цінссера, яка за патогенезом суттєво не відрізняється від епідемічного висипного тифу. Однак при хворобі Брілла–Цінссера всі патоморфологічні зміни проявляються меншою мірою, утворюються нечисленні гранульоми у головному мозку та інших органах. Це пояснюється нижчою, ніж при епідемічному висипному тифі, концентрацією рикетсій Провасека у крові через наявність залишкового специфічного імунітету після перенесеного первинного захворювання.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють:

A75.0 Епідемічний вошивий висипний тиф, спричинений рикетсією Провасека

A75.1 Рецидивний тиф (хвороба Брілла–Цінссера)

A75.9 Висипний тиф, неуточнений

Також виділяють такі клінічні форми хвороби:

- Типова (із традиційним поділом за ступенем тяжкості: легкий, середньої тяжкості, тяжкий).
- Атипова:
  - гіпертоксична (блискавична);
  - без висипу;
  - стерта;
  - абортивна.

Інкубаційний період триває від 6 до 25 днів (у середньому 12–14 днів). Епідемічний висипний тиф характеризується циклічністю і триває в середньому близько 2 тиж. Рідко може виникати короткочасний період провісників хвороби. В її клінічному перебігу виділяють три періоди:

- початковий (доекзантемний) — від моменту появи гарячки до виникнення висипу (4–5 днів);
- період розпалу (екзантемний) — від моменту появи висипу до нормалізації температури тіла і вщухання провідних клінічних симптомів (із 4–5-го по 8–14-й день);
- період реконвалесценції — від дня нормалізації температури тіла до повного зникнення всіх клінічних проявів хвороби і відновлення нормального гомеостазу в організмі.

*Початковий період.* Здебільшого хвороба починається гостро з підвищення температури тіла протягом 1–2 днів до 39–40 °С і вище, що супроводжується головним болем, ломотою в тілі. Надалі гарячка набуває постійного характеру. Іноді (переважно при застосуванні антибіотиків) спостерігають підгострий розвиток хвороби з поступовим підвищенням температури тіла. Висота гарячки зазвичай корелює з тяжкістю перебігу захворювання.

Швидко наростають прояви інтоксикації: головний біль стає нестерпним, з'являються тактильна, зорова, слухова гіперестезія, безсоння. Хворі збуджені, багатослівні, без причини рухливі, ейфоричні, можуть бути роздратовані, часто недооцінюють свій стан. У тяжких випадках із перших днів хвороби спостерігають потьмарення свідомості, марення.

Під час огляду шкіра обличчя і шиї гіперемована, обличчя одутле, ін'єкція склер виражена, очі червоні, блискучі. Складається характерний вигляд хворого — "п'яне обличчя" і "кролячі очі". Ураховуючи поведінку, хиткість ходи, хворий може здатися п'яним.

На 3–4-й день хвороби з'являється симптом Кіарі — дрібні (діаметром 0,5–1,5 мм) петехії та розеоли на перехідних складках кон'юнктиви. На тлі вираженої гіперемії кон'юнктив ці елементи виявити складно. При застосуванні адреналінової проби Авцина (у кон'юнктивальний мішок закапують 1 краплю 0,1 % розчину адреналіну гідрохлориду) загальне тло стає блідим, і ці плями виразно виявляються в 90 % хворих.

Ранньою ознакою є симптом Лендорфа–Розенберга — за 1–2 дні до появи шкірного висипу на слизовій оболонці м'якого піднебіння і язичка, зазвичай біля його кореня, а також на передніх дужках можна помітити 5–6 (іноді більше) невеликих петехій (до 0,5 мм у діаметрі).

Разом із симптомом Кіарі ця ознака свідчить про ураження судин і з'являється до появи екзантеми, тому має велике діагностичне значення. Починаючи із 2–3-го дня хвороби можна виявити симптоми ураження судин за допомогою певних проб. Так, при накладанні джгута на передпліччя на 2–3 хв (наприклад, під час вимірювання АТ) на тлі венозного застою можна спостерігати майбутні розеоли у вигляді невеликих плям (симптом Діча). Для виявлення ламкості судин джгут у такий само спосіб накладають на 10–15 хв — після цього з'являються петехії (симптом Румпеля–Леєде). Після звичайного щипка в навколоключичній ділянці шкіри виникають геморагії (проба Юргенса).

Суттєвих змін з боку органів дихання не спостерігають. У частини хворих виявляють збільшення час-

тоти дихання, зумовлене збудженням дихального центру. Тони серця ослаблені, над верхівкою — ніжний систолічний шум. Частота пульсу відповідає температурі тіла. Характерна тенденція до зниження АТ в міру наростання проявів інтоксикації.

Язик сухий, обкладений білим нальотом. З'являються здуття живота, іноді затримка випорожнень. Печінка і селезінка помірно збільшені, безболісні під час пальпації.

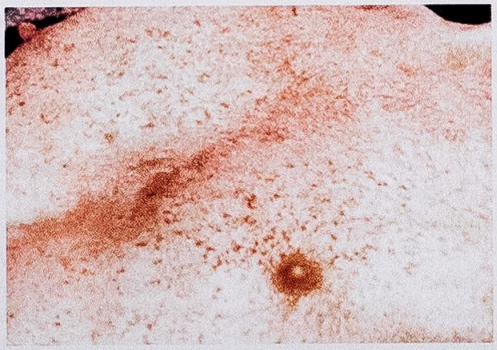
У більшості хворих (особливо з тяжким перебігом) у зазначений період спостерігають симптом Годельє—Ремлінже — тремтячі поштовхоподібні рухи язика при спробі висунути його; далі зубів або нижньої губи хворий язик висунути не може; це рання діагностична ознака, в основі якої лежить ураження ядер під'язикового нерва і довгастого мозку.

Висип виникає на 4—6-й день хвороби (частіше його виявляють на ранок 5-го дня) і свідчить про початок *періоду розпалу*. Спочатку елементи екзантеми з'являються на шкірі бічних поверхонь тулуба, під пахвами й поширюються на живіт, груди, спину та кінцівки. Висипу на обличчі, шиї, долонях, підошвах, як правило, не відзначають, однак виникнення його можливе в разі тяжкого перебігу хвороби. Поява нових елементів висипу для висипного тифу не характерна.

У 1-й день висипу спостерігають переважно розеольозні елементи — червоні плями розмірами від 1 до 10 мм із чіткими контурами, що зникають при надавлюванні або розтягуванні шкіри ("первинне цвітіння"). Крім розеол можна виявити і первинні петехії вже на початку висипу, причому значна їх кількість свідчить про тяжкість хвороби. Через 1—2 дні на місці розеол поступово утворюються вторинні петехії внаслідок крововиливів у шкіру; при цьому захворюванні їх спостерігають у більшості випадків (мал. 47). Висип при висипному тифі рясний поліморфний і нагадує "зоряне небо".

Розеоли зникають швидко й безслідно на 8—9-й день хвороби. Петехії, як і всі інші крововиливи, поетапно змінюють своє забарвлення на синювато-фіолетове, потім на жовтувато-зеленувате. Після них залишається пігментація, що зникає безслідно через 3—5 днів.

Температура тіла 39—41 °С спостерігається протягом 8—14 днів (постійна гарячка). На 4—5-й день хвороби (напередодні появи висипу) і за 3—4 дні до припинення гарячки відбувається її "врізування" — короткочасне (на кілька годин) досить значне зниження температури. Здебільшого гарячка закінчується вкороченим лізисом (протягом 3—4 днів).



**Мал. 47.** **Вторинні петехії при епідемічному висипному тифі**

У період розпалу стають вираженішими симптоми ураження внутрішніх органів. Унаслідок розладів кровопостачання серцевого м'яза знижується його тонус, що проявляється порушенням провідності з аритмією. Ці зміни є оборотними і зникають у період реконвалесценції. Іноді розвивається клінічна картина ГСН.

Язик вкритий бурим або коричневим нальотом. Виявляють виражену гепатоспленомегалію, здуття живота. Нерідко характерними ознаками є біль у поперековій ділянці, позитивний симптом Пастернацького, зменшення діурезу, підвищення відносної густини сечі. Зрідка розвивається клінічна картина гострого нефриту. У частини хворих виникає гостра затримка сечі центрального походження на тлі нормальної фільтраційної здатності нирок. Сечовий міхур переповнений. Розвивається парадоксальна затримка сечі (ishuria paradoxa), яка може змінюватися мимовільним сечовиділенням.

У період розпалу наростає й неврологічна симптоматика, часто виявляють значні розлади центральної та периферичної нервової системи. Хворий стає дезорієнтованим у часі й просторі, виникає марення — розвивається "тифозний статус". При цьому з'являються галюцинації, часто агресивного характеру. Хворий, лякаючись, намагається втекти попри тяжкість свого стану. Делірій частіше триває впродовж 3—9 днів. У цей період хворий потребує особливого нагляду. Окрім зазначених вище розладів у частини хворих розвивається маніакальний синдром (ейфорія без делірію й аменції) або синдром Корсакова (розлади пам'яті за відсутності делірію); можуть виникати менінгеальні симптоми. Часто у хворих спостерігають різноманітні розлади рухової функції: гіпо- чи амімія, асиметрія обличчя, дизартрія, дисфагія, ністагм, тремтіння язика, губ, пальців. Можливі й інші симптоми ураження мозку, зокрема ознаки орального автоматизму та патологічні рефлекси.

У рідкісних випадках у разі прогресування висипнотифозного менінгоенцефаліту хворий може знепритомніти. Цей стан є фактично передагональним і розцінюється як coma vigile. Хворий не реагує на запитання, очі відкриті, дивляться в одну точку, з'являються судомні посмикування мімічних м'язів, тремор рук. Шкіра ціанотична, вкрита холодним потом, дихання типу Біота або Чейна—Стокса, пульс не визначається. Такі випадки завжди закінчуються смертю хворого.

У період розпалу хвороби можливі ураження різних периферичних відділів нервової системи (неврити, плексити, полірадикулоневрити). Найчастіше розвиваються полірадикуліти, що проявляються больовим синдромом під час натискання за ходом відповідних нервів і м'язів. Найбільше виражена болючість у шийному відділі спинного мозку, особливо при натисканні пальцем у ділянці нервових корінців на рівні II—IV шийних хребців (симптом Адесмана).

Унаслідок ураження кінцевих гілок нервів розвиваються трофічні зміни в тканинах (швидко утворю-

ються пролежні, трофічні виразки тощо). У разі ушкодження трійчастого нерва виникає головний біль, що зберігається ще кілька місяців у період реконвалесценції. Запалення слухового нерва часто призводить до порушення слуху і навіть глухоти.

Особливістю ураження вегетативної нервової системи є часта зміна протилежних ознак, характерних для симпатичної та парасимпатичної частин нервової системи. Тому збудження часто змінюється загальмованістю, гіперемія обличчя — блідістю, тахікардія — брадикардією, червоний дермографізм — білим.

*Період реконвалесценції* починається з нормалізації температури тіла, що збігається зі зниженням інтенсивності рикетсіємії. У цей час регресує висип, нормалізуються розміри печінки та селезінки. Поступово зникають симптоми інтоксикації. Відновлюється діяльність серця. Уже від початку періоду одужання збільшується діурез, сечовиділення стає контрольованим. Проте при поліурії потрібно враховувати можливі розлади водно-електролітного балансу. Гіперемія й одутлість обличчя змінюються блідістю. Унаслідок некрозу шкірного епітелію в місцях геморагій виникає його лущення.

Досить швидко відновлюється свідомість. Пам'ять, мовлення, мислення, здатність до розумової праці нормалізуються повільно. Реконвалесценти залишаються емоційно лабільними, нервовими, скаржаться на загальну слабість. Працездатність відновлюється протягом місяців. Довго зберігається астенічний синдром. Період реконвалесценції триває до 4—5 тиж. і довше.

Розподіл перебігу хвороби за тяжкістю ґрунтується на ступені вираженості клінічних проявів і залежить від інтенсивності розмноження збудників в організмі, рівня рикетсіємії й токсинемії, стану нервової та серцево-судинної систем до початку захворювання.

Можливість безсимптомного перебігу висипного тифу нині заперечується більшістю клініцистів. Наявність позитивних серологічних реакцій у таких осіб розглядають як наслідок нерозпізнаної хвороби, що перебігала атипово.

Атипові форми виявляють рідко; зазвичай їх реєструють при епідемічному спалаху захворюваності на висипний тиф. Вони характеризуються значними відмінностями від типової клінічної картини. У таких хворих спостерігають різну вираженість певних клінічних симптомів, які можуть виникати в нетипові терміни; деякі прояви хвороби можуть не виникати взагалі.

*Гіпертоксичний*, або *блискавичний, тиф* (typhus siderans) трапляється рідко, переважно в осіб похилого і старечого віку. Хвороба триває не більше ніж 5 днів і завжди закінчується летальним наслідком. На 3—4-й день розвивається кома. На шкірі, слизових оболонках з'являються великі крововиливи; часто виникають носові, внутрішні кровотечі як прояв ДВЗ-синдрому. У разі крововиливів у надниркові залози різко знижується АТ і хворі помирають ще до значного ураження нервової системи. Іншою причиною смерті може стати параліч судинорухового і дихального центрів.

При *стертих формах* усі провідні симптоми хвороби виражені помірно, іноді навіть відсутній висип, тому встановити діагноз висипного тифу надзвичайно важко (особливо в разі спорадичних випадків).

*Абортивні форми* висипного тифу характеризуються швидким зворотним розвитком провідних клінічних проявів хвороби при типовому їх виникненні. Такі форми хвороби спостерігають у разі раннього початку лікування.

У щеплених осіб висипний тиф перебігає легко з коротким гарячковим періодом (до 7—8 днів), слабковираженою інтоксикацією, незначною екзантемою у вигляді поодиноких розеол; ознаки менінгоенцефаліту відсутні.

***Хвороба Брілла—Цінссера*** характеризується наявністю усіх провідних клінічних симптомів і тих само періодів розвитку хвороби, що й при первинному захворюванні на висипний тиф. Однак ці прояви виражені помірно, тривалість їх менша, тому хвороба клінічно нагадує легку форму епідемічного висипного тифу. Через те що хвороба Брілла—Цінссера виникає переважно в осіб похилого віку на тлі численних хронічних захворювань, то саме ступінь їх загострення, можливість декомпенсації і визначають подальший прогноз. Період реконвалесценції, на відміну від легкого перебігу епідемічного висипного тифу, в осіб молодого віку може бути тривалим (кілька місяців). Інкубаційний період для хвороби Брілла—Цінссера не характерний, оскільки йдеться про реактивацію ендогенної інфекції.

## УСКЛАДНЕННЯ

Перебіг висипного тифу, як і одужання після нього, може обтяжуватися внаслідок виникнення різноманітних ускладнень, зумовлених:

1) патогенетичними особливостями ураження ССС (тромбози і тромбоемболії, розрив мозкових судин із ознаками геміпарезів чи навіть паралічів, кишкові кровотечі, гостра недостатність надниркових залоз, міокардити);

2) патогенетичними особливостями ураження нервової системи (психози гострого періоду, періоду реконвалесценції та більш пізні прояви — поліорадикулоневрити, вогнищеві ураження, нейросенсорна глухота);

3) приєднанням вторинної інфекції (пневмонії, отити, паротити, фурункульоз, абсцеси);

4) змішаною патологією — ураження судин і нервової системи із приєднанням вторинної мікрофлори (гангрена пальців кистей і стоп, вушних раковин, пролежні, хондрити і перихондрити, зазвичай хрящів гортані, тромбофлебіти, нефрит, нефрозонефрит).

Летальність натепер сягає близько 10 %.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика ґрунтується на сукупності епідеміологічних, клінічних і лабораторних даних.

*Епідеміологічними критеріями* слугують наявність хворих на висипний тиф, вошивість. Для діагностики хвороби Брілла—Цінссера слід ураховувати відомості щодо епідемічного висипного тифу в анамнезі. Необхідною є рання клінічна діагностика — виявлення хворого не пізніше 3—5-го дня хвороби, тому

що після цього терміну воші залишають хворого і можуть переповзти на здорових осіб, що призведе до поширення інфекції.

*Клінічні критерії висипного тифу:*

- гострий початок захворювання з гарячки, головного болю;
- характерна поведінка хворого зі схильністю до збудження ЦНС (галюциноз, ейфорія);
- типовий вигляд хворого: стійка гіперемія й одутлість обличчя, червоні очі з характерним блиском ("п'яне обличчя" і "кролячі очі");
- позитивні симптоми Кіарі, Лендорфа—Розенберга, Годельє—Ремлінже, Діча;
- поява із 4—5-го дня хвороби після температурного "врізування" типового поліморфного розеольозно-петехіального висипу на шкірі тулуба й кінцівок (за виключенням обличчя, долонь і підошов) із утворенням згодом вторинних петехій у центрі розеол;
- розвиток хвороби тифозного статусу, делірію у період розпалу;
- переважання енцефалітних симптомів (порушення психіки, рухові розлади) над менінгеальними;
- помірне збільшення печінки і селезінки;
- характерна температурна крива (тривалістю 2—2,5 тижня) із двома "врізуваннями".

У загальному аналізі крові на ранньому етапі визначають нормоцитоз, нейтрофільоз, тромбоцитопенію, появу плазматичних клітин, помірне збільшення ШОЕ. У період розпалу може з'являтися незначний лейкоцитоз. При дослідженні спинномозкової рідини спостерігають невиражений лімфоцитарний плеоцитоз (не більше ніж 100 клітин), помірне підвищення рівня білка. Унаслідок універсального ураження органів при геморагічному синдромі відбуваються зміни лабораторних показників, що характеризують саме ті чи інші ураження.

*Специфічну діагностику* епідемічного висипного тифу проводять за допомогою серологічних реакцій. Виділення збудника є трудомістким і небезпечним процесом, тому в широкій клінічній практиці його не використовують. Поширені колись реакції Вейля—Фелікса і РЗК натепер ВООЗ вважає недоцільними.

Найбільш простою і доступною є реакція аглютинації рикетсій (РАР). Це реакція першої ланки. Аглютиніни до рикетсій Провасека виявляють із 6—7-го дня хвороби у більшості хворих, із 2-го тижня — майже у всіх. Реакція вважається позитивною при розведенні сироватки 1 : 40—1 : 80 і визначається протягом року після перенесеного захворювання у титрах 1 : 10—1 : 20.

РНГА є реакцією вторинної ланки. Вона стає позитивною із 3—4-го дня хвороби і зберігається до 6-го місяця реконвалесценції, тому дає змогу визначати свіжі або недавні випадки захворювання. Діагностичні титри становлять 1 : 1000—1 : 2000.

Усі серологічні реакції потрібно проводити у парних сироватках, щоб простежити динаміку титру антитіл. Одноразове визначення діагностичних титрів антитіл може свідчити про наявність висипнотифозної інфекції. Для більшої вірогідності потрібно досліджувати сироватки не менше ніж у двох серологічних реакціях одночасно. Слід ураховувати, що у хворих, які рано почали отримувати антибактерійну терапію, антитіла можуть з'являтися пізніше і в невисоких титрах.

РНІФ є найчутливішою серологічною реакцією для діагностики висипного тифу і рекомендована до застосування ВООЗ як золотий стандарт. Уже наприкінці 1-го тижня хвороби визначають високі титри 1 : 320—1 : 2560, а на 10—15-й день — 1 : 2560—1 : 10 240. Диференціацію епідемічної форми висипного тифу і хвороби Брілла—Цінссера проводять на основі визначення у хворих класів специфічних імуноглобулінів із застосуванням (антитіл): при первинній інфекції спочатку спостерігають появу IgM, а пізніше — IgG. При хворобі Брілла—Цінссера вже на початку антитілоутворення відбувається інтенсивний синтез IgG. Однак IgM можуть виявлятися і при рецидивній формі хвороби, особливо у хворих, які давно перенесли висипний тиф. Тому виявлення антитіл класу IgG до 19-го дня хвороби є характерним лише для хвороби Брілла—Цінссера.

Останніми роками все більше використовують ІФА, за допомогою якого також можна виявляти окремо IgM та IgG. Інтерпретація результатів аналогічна такій при РНІФ.

## ЛІКУВАННЯ

Усі хворі, яким клінічно встановлюють діагноз епідемічного висипного тифу і хвороби Брілла—Цінссера, підлягають обов'язковій госпіталізації до інфекційного стаціонару. Після проведення санітарної обробки хворі епідеміологічної небезпеки не становлять.

Суворий ліжковий режим призначають до 5-го дня нормальної температури тіла, вставати з ліжка і ходити дозволяють лише на 7—10-й день апірексії. Усім хворим необхідні: активний догляд (профілактика втеч, самогубств, нанесення травм собі та іншим особам і т. ін.); туалет ротової порожнини для профілактики стоматиту, паротиту; профілактика виникнення пролежнів. Важливо контролювати фізіологічні потреби; за необхідності проводять катетеризацію сечового міхура, ставлять очисну клізму.

*Етіотропна терапія* є провідною у лікуванні рикетсіозів і висипного тифу, хвороби Брілла—Цінссера. Насамперед усередину призначають доксициклін по 0,1 г 2 рази на добу з 1-го по 3-й день; із 3-го по 10-й день дозу зменшують до 0,1 г 1 раз на добу. Позитивний ефект унаслідок дії антибіотиків проявляється досить рано — температура тіла нормалізується уже на 2-у—3-ю добу, вщухають прояви загальнотоксичного синдрому, зменшуються головний біль і загальна слабість, поліпшується апетит. При тяжких і дуже тяжких формах висипного тифу доксициклін уводять парентерально.

Якщо призначення доксицикліну (у вищеназваних терапевтичних дозах) через 24—48 год не сприяє нормалізації температури тіла, то це дає змогу виключити висипний тиф (якщо гарячка не пов'язана з ускладненням).

Можливе застосування левоміцетину в дозі 0,75—1,0 г 4 рази на добу парентерально впродовж 5 днів, але препарат часто погіршує нервовий статус. На сьогодні обговорюються можливості лікування рикетсіозів за допомогою фторхінолонів, однак до кінцевого

висновку експерти ВООЗ поки ще не дійшли, хоча всі рикетсії виявилися чутливими до цих препаратів.

Також проводять достатньо інтенсивну *патогенетичну терапію*. Вона включає поповнення втрат ОЦК через високу гарячку за рахунок колоїдів і кристалоїдів, дезінтоксикаційну терапію з урахуванням необхідності боротьби з ННГМ (обов'язкове застосування салуретиків із осмодіуретиками, розчинів, які зумовлюють детоксикаційний ефект і вихід набрякової рідини до кровоносного русла), ГКС для усунення вираженого набряку мозку. За можливості виконують краніоцеребральну гіпотермію. Уводять інгібітори протеолізу для купірування геморагічного синдрому, гепарин і засоби, що зміцнюють судинну стінку — для усунення запалення судин і запобігання утворенню тромбів. Призначають різноманітні заспокійливі засоби, транквілізатори.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Неспецифічна профілактика* полягає в терміновій ізоляції джерела інфекції та розриві механізму її передачі (боротьба з педикульозом). Проводять ретельну санітарну обробку хворих у приймальному відділенні стаціонару і дезінсекцію їхнього одягу. За несприятливої епідемічної ситуації терміново госпіталізують усіх хворих із нез'ясованою гарячкою, що триває понад 5 днів. Після госпіталізації хворих в осередку інфекції проводять дезінсекцію. Для боротьби з вошами застосовують механічний (вичісування комах і їхніх яєць густим гребінцем, підстригання або гоління волосся), фізичний (кип'ятіння і прасування гарячою праскою білизни, камерна дезінсекція) і хімічні методи. За необхідності оброблення педикулоцидами повторюють через 7–10 днів. Дуже надійним методом є камерна обробка постільних речей, одягу та білизни хворих.

Особи, які мали контакт із хворими, проходять санітарну обробку; за ними проводять спостереження з вимірюванням температури тіла протягом 25 днів, а за підозри на висипний тиф їх терміново госпіталізують.

Натепер за наявності активних інсектицидів, ефективних методів етіотропної терапії і через низьку захворюваність глобальне значення вакцинації зменшилося. Однак обов'язковим є щеплення медичного персоналу, який працюватиме в умовах епідемії висипного тифу.

*Специфічна профілактика* передбачає введення хімічної висипнотифозної вакцини, що містить очищений антиген із рикетсій Провасека, у дозі 0,5 мл одноразово. Застосування такої вакцини знижує смертність, але не вирішує проблему повного захисту від висипного тифу. Екстрена хіміопрофілактика доксицикліном доцільна в осередках інфекції у перші 10 діб; препарат призначають по 0,1 г 1 раз на добу.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Епідемічний висипний тиф — гострий антропоноз із трансмісивним механізмом передачі, спричинюваний рикетсією Провасека. За рівнем летальності його і плямисту гарячку Скелястих гір вважають найтяжчими серед рикетсіозів.
- Єдиним джерелом інфекції при епідемічному висипному тифі є людина, яка заразилася вперше (епідемічний висипний тиф) або має рецидив висипного тифу (хвороба Брілла–Цінссера).
- Механізм передачі — трансмісивний. Переносником інфекції є переважно одежна, рідше — головна воша. Людина заражається під час розчухування, втираючи в місця укусів екскременти вошей, які вони виділяють при смоктанні крові. Також можливе потрапляння екскрементів вошей у разі їх роздавлювання на ділянках, де є садна, подряпини. Заразитися можна і повітряно-пиловим шляхом (часто в лабораторних умовах) при вдиханні висохлих екскрементів або решток вошей. При цьому збудник потрапляє через мікроушкодження шкіри або слизових оболонок ока і ротоглотки. Дуже рідко можливе інфікування при переливанні крові, узятої у хворих в інкубаційний період.
- Для захворювання характерна зимово-весняна сезонність. Поширенню епідемічного висипного тифу сприяють такі чинники, як педикульоз, низькі санітарно-гігієнічні умови. До групи ризику належать особи без певного місця проживання і працівники сфери обслуговування.
- Сприйнятливість до епідемічного висипного тифу загальна. Постінфекційний імунітет напружений, тривалий. У частини реконвалесцентів рикетсії Провасека можуть зберігатися в організмі протягом десятків років (нестерильний імунітет) і за певних умов розвивається хвороба Брілла–Цінссера.
- Патоморфологічною основою епідемічного висипного тифу є розвиток універсального деструктивно-проліферативного ендотромбоваскуліту.
- Для висипного епідемічного тифу властива сувора циклічність. Провідними клінічними ознаками захворювання є гострий початок з гарячки, головного болю; також характерні збудження хворого, стійка гіперемія й одутлість обличчя ("п'яне обличчя" і "кролячі очі"), позитивні симптоми Кіарі, Лендорфа–Розенберга, Годельє–Ремлінже, Діча, поліморфний розеольозно-петехіальний висип на шкірі тулуба і кінцівок із 4–5-го дня хвороби з появою вторинних петехій у центрі розеол, ураження нервової системи (менінгоенцефаліт, полірадикулоневрити).
- Методами специфічної діагностики висипного тифу є серологічні реакції: РАР, РНГА, РНІФ, ІФА.
- Найефективнішим засобом етіотропного лікування хворих на висипний тиф на сьогодні є доксициклін.
- Негайна профілактика висипного тифу полягає в терміновій ізоляції джерела інфекції та розриві механізму її передачі (боротьба з педикульозом).

- Специфічну профілактику висипного тифу проводять хімічною висипнотифозною вакциною, що містить очищений антиген із рикетсій Провасека, у дозі 0,5 мл одноразово.
- Для екстреної хіміопрофілактики в осередках висипного тифу призначають доксициклін по 0,1 г 1 раз на добу протягом перших 10 днів.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які загальна характеристика рикетсіозів і сучасні уявлення про рід рикетсій?
2. Опишіть етіологію епідемічного висипного тифу і хвороби Брілла—Цінссера, властивості та варіанти збудника.
3. Назвіть резервуар і джерело інфекції, шляхи інфікування.
4. Опишіть патогенез епідемічного висипного тифу, механізм розвитку хвороби Брілла—Цінссера.
5. Перерахуйте клінічні й патогномонічні симптоми епідемічного висипного тифу.
6. Які особливості перебігу і прояви хвороби Брілла—Цінссера?
7. Дайте характеристику атипових варіантів перебігу епідемічного висипного тифу.
8. Які ускладнення і прогноз при епідемічному висипному тифі?
9. Укажіть клінічні критерії та зміни лабораторних показників при цьому захворюванні.
10. За допомогою яких серологічних реакцій проводять специфічну серологічну діагностику епідемічного висипного тифу?
11. Назвіть методи лікування епідемічного висипного тифу та особливості догляду за хворими в умовах стаціонару.
12. Перерахуйте заходи загальної та специфічної профілактики епідемічного висипного тифу і хвороби Брілла—Цінссера.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудником епідемічного висипного тифу є:**

A. Рикетсія Провасека
B. Рикетсія Музера
C. Рикетсія цуцугамуші
D. Рикетсія рикетсії
E. Коксієла Бернеті

**2. Який характер екзантеми при епідемічному висипному тифі?**

A. Папульозний
B. Везикуло-папульозний
C. Розеольозно-папульозний
D. Розеольозно-петехіальний
E. Уртикарний

**3. Джерелом інфекції при епідемічному висипному тифі є:**

A. Хвора людина
B. Собаки
C. Пацюки
D. Велика рогата худоба
E. Кішки

**4. Яка назва рецидиву епідемічного висипного тифу?**

A. Хвороба Лайма
B. Хвороба Ласса
C. Хвороба Брілла—Цінссера
D. Хвороба легіонерів
E. Поворотний тиф

**5. Переносником рикетсії Провасека є:**

A. Комарі
B. Воші
C. Кліщі
D. П'явки
E. Блохи

**6. Характерним ураженням ЦНС у період розпалу епідемічного висипного тифу є:**

A. Менінгіт
B. Крововилив у речовину мозку
C. Менінгоенцефаліт
D. Дистрофія мозку
E. Субарахноїдальний крововилив

**7. Який термін появи висипу при епідемічному висипному тифі?**

A. Із перших годин
B. 1—2-й день
C. 4—5-й день
D. 10-й день
E. 6—12-й день

**8. Характерною ознакою епідемічного висипного тифу є:**

A. Симптом Падалки
B. Симптом Тауссіга
C. Симптом Піка
D. Симптом Копліка
E. Симптом Кіарі

**9. Для етіотропного лікування застосовують:**

A. Доксициклін
B. Фуразолідон
C. Ампіцилін
D. Метронідазол
E. Ремантадин

**10. Екстрену хіміопрофілактику при епідемічному висипному тифі проводять:**

A. Ампіциліном

B. Флюконазолом

C. Ацикловіром

D. Висипнотифозною вакциною

E. Доксицикліном

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — A; **2** — D; **3** — A; **4** — C; **5** — B; **6** — C; **7** — C; **8** — E; **9** — A; **10** — E.

# ЕНДЕМІЧНИЙ ВИСИПНИЙ ТИФ

Ендемічний висипний тиф (син.: щурячий рикетсіоз, блошиний рикетсіоз, маньчжурський ендемічний тиф, корабельний тиф) — гостра трансмісивна зоонозна інфекційна хвороба, спричинювана рикетсіями Музера, яка передається через ектопаразитів мишей і щурів, характеризується доброякісним циклічним перебігом із появою на шкірі розеольозно-папульозного висипу.

Ендемічний висипний тиф нині реєструють майже на всіх материках. Як правило, його спостерігають у портових містах, що зумовлено високою скупченістю там щурів і мишей. Основними ендемічними регіонами хвороби є узбережжя (особливо Атлантичне) Північної і Південної Америки, Південно-Східної Азії, Австралії, Індії. У Європі хвороба реєструється як завізна в басейнах Середземного, Чорного і Каспійського морів з утворенням вторинних ендемічних осередків, до числа яких входить і Україна. Іноді осередки виявляють у глибині материків, наприклад у Північній Африці, де цей рикетсіоз є найдавнішим, у Мексиці й США у зв'язку з розвитком плодово-ягідних і тваринницьких господарств й заселенням їх гризунами. Унаслідок легкого перебігу хворобу дуже часто не розпізнають і фіксують у медичній документації під багатьма іншими діагнозами.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник хвороби — R. mooseri (R. typhi), яка належить до родини Rickettsiaceae. За морфологічними, біологічними, генетичними, антигенними та імунологічними властивостями рикетсії Музера близькі до рикетсій Провасека, однак не ідентичні їм. За зовнішнім виглядом вони мало чим відрізняються від рикетсій Провасека, однак у 3 рази дрібніші, менше поліморфні, рідше утворюють великі паличкоподібні й ниткоподібні форми, що характерно для рикетсій Провасека. Умови культивування, фарбування, фізико-хімічні властивості такі само, як і в інших рикетсій.

У рикетсій Музера, як і в рикетсій Провасека, є два антигени: 1) термостабільний, розчинний в ефірі, загальний для цих рикетсій (видонеспецифічний); 2) термолабільний, не розчинний в ефірі, специфічний для певного збудника (видоспецифічний). Натепер рикетсії Музера успішно вирощують у жовтковому мішку курячих ембріонів і в легенях білих мишей.

Рикетсії Музера, як й інші рикетсії, малостійкі в навколишньому середовищі, але порівняно з рикетсіями Провасека їх стійкість вища. У висушеному стані й за низьких температур вони здатні зберігатися протягом тривалого часу.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Ендемічний висипний тиф є зоонозною інфекцією, поширеною серед гризунів — сірих і чорних щурів, європейських та американських підвидів хатніх мишей, які є резервуаром збудника в природі. Сприйнятливими до цієї інфекції можуть бути й інші гризуни (полівки, піщанки, байбаки та ін.), а від гризунів безпосередньо через ектопаразитів можливе зараження домашніх кішок.

У гризунів інфекція може тривати довго й безсимптомно. Гризуни заражаються контактним шляхом (у разі поїдання їжі, забрудненої екскрементами хворих тварин), через інфікованих ектопаразитів — щурячих (а іноді котячих) бліх і вошей, які на людині не паразитують, а також певних видів гамазових кліщів.

Зараження людини відбувається при потраплянні рикетсій із висохлих фекалій ектопаразитів на слизові оболонки очей, ротової порожнини (у тому числі з поверхні продуктів харчування), верхніх дихальних шляхів, ушкоджену шкіру, а також унаслідок укусів кліщів, серед яких інфекція може передаватися трансоваріально.

У людини ендемічний висипний тиф трапляється зазвичай у вигляді спорадичних випадків протягом усього року з максимумом у літньо-осінній період, що зумовлено найвищою активністю гризунів і ектопаразитів. Хворобу реєструють переважно серед осіб, які контактують із гризунами; це працівники харчових підприємств, продавці продуктових магазинів, складів, особи, які мешкають у будинках, заселених гризунами, та ін. Під час сезону полювання спостерігають випадки захворювання серед мисливців. Від людини до людини хвороба не передається, однак в умовах значної завошивленості населення інколи можлива передача збудника через одежну вошу з виникненням у результаті цього епідемічних спалахів, подібно до епідемічного висипного тифу, як це сталося в Мексиці, Китаї та Африці.

Після перенесеного захворювання формується стійкий антитоксичний і антибактерійний імунітет; повторні захворювання і рецидиви не реєструють. У ході інфекційного процесу можливе формування нестійкого ненапруженого перехресного імунітету між рикетсіями Музера і Провасека, чого не спостерігають після вакцинації.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ендемічного й епідемічного висипного тифу принципово не відрізняється, що зумовлено подібністю біологічних властивостей рикетсій Музера і Провасека.

Основні відмінності й причини доброякісного, легшого перебігу ендемічного висипного тифу полягають у тому, що:

- патологічний процес у капілярах, прекапілярах і артеріолах виражений значно менше, ніж при епідемічному тифі, хоча має такий само характер (десквамаційно-проліферативний тромбофлебіт, судинний гранульоматоз);
- деструктивні зміни і гранульоми в судинах мозку майже відсутні.
- Вплив на організм людини і, зокрема, на її судини при ендемічному висипному тифі здійснюють:
- самі рикетсії, що розмножуються в ендотелії кровоносних судин;
- токсичні субстанції, які циркулюють у крові після руйнування рикетсій;
- алергійний компонент, більше виражений, ніж при епідемічному тифі, що проявляється папульозним характером висипу і відсутністю чіткого зв'язку між кількістю елементів висипу і тяжкістю захворювання.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 висипний тиф, спричинений Rickettsia typhi, має код А75.2. Інкубаційний період триває від 5 до 15 днів. У більшості випадків хвороба починається гостро з гарячки, що протягом 1—2 днів сягає 39—40 °С і супроводжується проявами інтоксикації, ознобом, наростанням загальної слабості, рідко — нудотою, блюванням. Збільшується печінка. Надалі ці симптоми стають більше вираженими, і хвороба перебігає за типом епідемічного висипного тифу, але легше. Тривалість гарячки, як правило, становить 7—15 днів, частіше 10—13 днів.

На 3—9-й день хвороби у 50 % хворих з'являється рясний висип, що має такі особливості:

- він може розташовуватися на шкірі всіх ділянок тіла, у тому числі на обличчі, долонях, стопах і підошвах;
- спочатку з'являються червонуваті розеоли до 3—5 мм у діаметрі, які вже через 2—3 дні перетворюються на папули;
- первинні петехії не характерні, вторинні петехії в середині розеольозно-папульозних елементів відзначають украй рідко;
- не характерна поява нових елементів на тих ділянках, де висип уже є;
- від моменту появи висипу нерідко збільшується діапазон між ранковою та вечірньою температурою тіла;
- висип виникає на тлі гарячки, сягаючи максимальної інтенсивності в перші 3—6 днів. До 11—12-ї доби хвороби, а іноді й раніше він зникає без сліду.

Менше виражені, ніж при епідемічному висипному тифі, й зміни з боку ЦНС. Тим не менше головний біль спостерігають майже в усіх хворих; він дифузного характеру, нерідко сильний, зазвичай супроводжує весь перебіг захворювання і припиняється лише за кілька днів до нормалізації температури тіла. Безсоння і збудження настільки рідкісні, що їх можна вважати нехарактерними для цієї хвороби. Тяжкий перебіг захворювання спостерігають лише в осіб похилого віку.

## УСКЛАДНЕННЯ

На сьогодні у зв'язку із застосуванням антибіотиків ускладнення трапляються рідко, а летальні випадки не реєструють узагалі. Серед ускладнень можливі тромбофлебіти нижніх кінцівок, синусити, запалення середнього вуха, рідше пневмонії, що виникають унаслідок приєднання вторинної мікрофлори.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика щурячого рикетсіозу ґрунтується на основі комплексу епідеміологічних і клінічних симптомів, а вирішальними у встановленні діагнозу є серологічні дослідження в динаміці. Слід ураховувати такі дані епідеміологічного анамнезу, як перебування в портах та інших місцевостях, несприятливих щодо ендемічного висипного тифу; ймовірність інфікування продуктів харчування і предметів побуту екскрементами гризунів; період підвищення захворюваності; наявність кліщів і бліх.

*Клінічні критерії:*

- гострий початок захворювання з високої температури тіла, що в наступні дні набуває постійного характеру, головний біль, біль у м'язах і суглобах, у попереку;
- поява з 5—7-го дня рясного розеольозно-папульозного висипу не тільки на тулубі й кінцівках, а й на долонях, стопах і обличчі;
- майже повна відсутність петехій, геморагій;
- відсутність ознак тяжкого ураження ЦНС і ССС в осіб молодого і зрілого віку.

Зміни більшості загальнолабораторних показників мінімальні й нехарактерні, але дуже часто спостерігають помірне підвищення активності АсАТ, менше — АлАТ, ЛДГ, ЛФ.

*Специфічна діагностика.* Основним методом є серологічне дослідження з діагностикумами із рикетсій Музера. На відміну від епідемічного висипного тифу при ендемічному використовують РЗК для розпізнання хвороби і ретроспективного визначення етіології перенесеного раніше захворювання. Діагностичний титр при одноразовому дослідженні — 1 : 160, однак надійнішим є метод парних сироваток із наростанням титру антитіл у 4 рази. Реакція стає позитивною наприкінці 1-го — на початку 2-го тижня із максимумом на 3—4-му тижні й зберігається після перенесеної хвороби в невисоких титрах протягом усього життя.

РА проводять у двох варіантах: на предметному склі (мікроскопічний метод) із діагностичним титром 1 : 40 і в пробірках (макроскопічний метод) — 1 : 160.

Ця серологічна реакція має серйозні недоліки: здебільшого пізні терміни виявлення (на 3-му тижні хвороби); нестійкість і швидка інактивація аглютинінів у сироватках у разі їх неправильного зберігання може призвести до діагностичної помилки; необхідність постановки паралельної реакції з рикетсіями Музера і Провасека. Нині з успіхом використовують РНІФ, ІФА і ПЛР.

Біологічну пробу із внутрішньоочеревинним зараженням самців морських свинок чи білих щурів кров'ю хворих на ендемічний висипний тиф для виявлення скротального феномену (розвиток рикетсіозного періорхіту) проводять у разі виникнення труднощів інтерпретації серологічних реакцій.

## ЛІКУВАННЯ

Принципи і методи лікування такі самі, як і при лікуванні хворих на епідемічний висипний тиф. Доцільність госпіталізації визначають індивідуально, оскільки хвороба перебігає переважно в легкій і середньотяжкій формах, а хворі не становлять небезпеки для оточення. Наявність педикульозу є абсолютним показанням до госпіталізації хворих. Після ретельної санітарної обробки хворий може перебувати в загальній палаті. Режим залежить від тяжкості його стану.

Етіотропне лікування відповідає такому при епідемічному висипному тифі: призначення доксицикліну або левоміцетину до 3-го дня нормальної температури тіла. Через значущість алергійного компонента хворі на ендемічний висипний тиф обов'язково отримують сучасні антигістамінні засоби. При тяжкому перебігу застосовують інтенсивну терапію.

## ПРОФІЛАКТИКА

Основою профілактики є системне знищення гризунів, особливо у портових містах, а також запобігання завезенню їх із прибулими суднами. У разі значної чисельності щурів необхідно забезпечити захист приміщення від них (особливо продуктових складів і магазинів) для уникнення забруднення продуктів харчування екскрементами інфікованих тварин. Важливе значення має своєчасне виявлення осередків щурячого рикетсіозу з подальшою обов'язковою дератизацією і дезінсекцією в них. За відсутності переносників хворий на ендемічний висипний тиф небезпеки для оточення не становить. Вакцинацію не проводять.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Ендемічний висипний тиф — гостра зоонозна інфекція, спричинювана рикетсією Музера, яка характеризується доброякісним циклічним перебігом із появою на шкірі розеольозно-папульозного висипу.
- Джерелом збудника в природі є щури і миші, рідше полівки, піщанки, байбаки, украй рідко — домашні кішки. Переносниками слугують блохи і воші гризунів.
- Зараження людини відбувається в разі потрапляння рикетсій із висохлих фекалій ектопаразитів на слизові оболонки очей, ротової порожнини (у тому числі з поверхні продуктів харчування), верхніх дихальних шляхів, ушкоджену шкіру, а також унаслідок укусів певних видів гамазових кліщів, серед яких інфекція може передаватися трансоваріально.
- Патологічний процес у капілярах, прекапілярах і артеріолах виражений значно менше, ніж при епідемічному висипному тифі, хоча має такий само характер (десквамаційно-проліферативний тромбофлебіт, судинний гранульоматоз). Деструктивні зміни і гранульоми в судинах мозку майже відсутні. Проте алергійний компонент хвороби значно вираженіший, ніж при епідемічному висипному тифі.
- Клінічні симптоми нагадують такі при епідемічному висипному тифі, але зазвичай хвороба перебігає легше. Характерними є рясний розеольозно-папульозний висип на шкірі тулуба, кінцівок, обличчя, долонь і стоп із 3—9-го дня хвороби, відсутність ознак тяжкого ураження ЦНС і ССС.
- Основними методами специфічної діагностики ендемічного висипного тифу є РЗК, РА, РНІФ, ІФА, ПЛР. Біологічну пробу із внутрішньоочеревинним зараженням самців морських свинок чи білих щурів кров'ю хворих на ендемічний висипний тиф для виявлення характерного скротального феномену (розвиток рикетсіозного періорхіту) проводять у разі виникнення труднощів інтерпретації серологічних реакцій.
- Ефективними засобами етіотропного лікування хворих на ендемічний висипний тиф є доксициклін або левоміцетин.
- Специфічну профілактику не проводять.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Схарактеризуйте актуальність ендемічного висипного тифу, його ендемічні осередки в світі.
2. Які етіологія ендемічного висипного тифу і властивості збудника?
3. Назвіть джерело інфекції при ендемічному висипному тифі та шляхи інфікування.
4. Опишіть особливості патогенезу ендемічного висипного тифу, його відмінності від епідемічного висипного тифу.
5. Якими клінічними ознаками характеризується ендемічний висипний тиф?
6. Дайте характеристику висипу при ендемічному висипному тифі.
7. Які ускладнення і клінічні критерії діагностики ендемічного висипного тифу?

8. Укажіть методи специфічної діагностики ендемічного висипного тифу.
9. За допомогою яких методів проводять лікування хворих на ендемічний висипний тиф?
10. Назвіть основні заходи профілактики.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудником ендемічного висипного тифу є:**

A. Рикетсія Провасека
B. Рикетсія Музера
C. Рикетсія цуцугамуші
D. Рикетсія рикетсії
E. Рикетсія акарі

**2. Резервуаром інфекції в природі при ендемічному висипному тифі є:**

A. Велика рогата худоба
B. Свині
C. Щури
D. Собаки
E. Птахи

**3. Який характер висипу при ендемічному висипному тифі?**

A. Уртикарний
B. Петехіальний
C. Розеольозно-папульозний
D. Розеольозно-везикульозний
E. Пустульозний

**4. Характерною ознакою екзантеми при ендемічному висипному тифі є:**

A. Відсутність кореляції між тяжкістю хвороби і кількістю елементів висипу
B. Чітка кореляція між тяжкістю хвороби і кількістю елементів висипу
C. Наявність везикул
D. Етапність появи висипу
E. Локалізація висипу лише на тулубі

**5. Для етіотропного лікування ендемічного висипного тифу застосовують:**

A. Пеніцилін
B. Мебендазол
C. Ампіцилін
D. Метронідазол
E. Доксициклін

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

1 – B; 2 – C; 3 – C; 4 – A; 5 – E.

# МАРСЕЛЬСЬКА ГАРЯЧКА

Марсельська гарячка (англ. *Marseilles fever*; основні син.: середземноморська плямиста гарячка, марсельський рикетсіоз, прищеподібна гарячка, собача хвороба) — гостра інфекційна хвороба, яка характеризується доброякісним перебігом, наявністю первинного афекту та макулопапульозного висипу, збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів, інтоксикацією, гарячкою.

Хоча є спроби об'єднати марсельську гарячку із подібними рикетсіозами — астраханською, ізраїльською плямистими гарячками та ін., збудників яких деякі мікробіологи класифікують як підвид R. conorii, однак на сьогодні цілковитої впевненості в цьому немає, тому більшість учених вважають вищесказане недоцільним. Натепер зрозуміло, що марсельська гарячка доволі поширена переважно у прибережних районах Португалії, країн Середземного, Мармурового, Чорного, Азовського і Каспійського морів, деяких регіонів Субсахарної Африки (Південно-Африканська Республіка, Сомалі та ін.). У Португалії щорічна захворюваність на марсельську гарячку найвища в світі і становить 10 осіб на 100 тис. населення, у Франції та Італії — 5 на 100 тис. У країнах Середземноморського басейну реєструють високий рівень серопозитивного прошарку серед населення: на Корсиці та Сицилії — до 20 %, у провінції Саламанка в Іспанії — до 70 %, у Греції — до 60 %. В інших країнах ситуація не вивчена. Захворюваність зростає через збільшення подорожей до ендемічних регіонів, поголів'я бродячих собак. В Україні (переважно в Криму) на сьогодні марсельська гарячка є найпоширенішим рикетсіозом — щорічно реєструють від 20 до 40 випадків. Однак справжня захворюваність, як вважають, набагато вища.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудником марсельської гарячки є R. conorii, що має властивості, притаманні й іншим рикетсіям (будова, стійкість, токсигенність, колір та культивування). До нього чутливі морські свинки, білі миші, кролики і мавпи. У штучних умовах R. conorii розмножується в жовтковому мішку курячих ембріонів. На відміну від збудника епідемічного висипного тифу R. conorii при розмноженні в клітині ніколи не заповнює її повністю.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основним джерелом інфекції є собаки, які найчутливіші до цього збудника. Зазвичай вони слугують носіями. Збудник у них виділяється з крові протягом усього гарячкового періоду.

Марсельська гарячка — трансмісивне захворювання. Переносником інфекції та її резервуаром є бурі собачі кліщі, які можуть жити на різних тваринах: собаках, великій і малій рогатій худобі, кішках, зайцях, диких кролях, шакалах. Вони присмоктуються і після занесення інфікованого матеріалу, який міститься у тканинах, слизових оболонках та на ураженій шкірі, відбувається зараження. Напившись крові, кліщ на певний час залишає собаку. Цей кліщ

здатний завершити свій життєвий цикл у приміщенні й тому може розмножуватися в будинку або собачому розпліднику. Достатньо занести кількох кліщів, і незабаром з'явиться ціла колонія. Самиця, насмоктавшись крові, відкладає тисячі яєць у щілини собачої будки, тріщини в стінах, після чого гине. Через кілька тижнів вилуплюються личинки, які харчуються, линяють і перетворюються на німф. Німфи знову харчуються, линяють і перетворюються на дорослих кліщів. За сприятливих умов перетворення яйця на дорослого кліща відбувається за 2 міс.

Людина заражається випадково при укусі інфікованого кліща (який майже не відчувається) або втиранні в рану решток убитого кліща, потраплянні їх на слизові оболонки ока, носа, ротової порожнини. Сам кліщ може бути інфікованим протягом 1,5—2 років. Кліщам властива трансфазова й трансоваріальна передача інфекції в межах свого виду.

Хворобу реєструють у вигляді спорадичних випадків або в окремих осередках із характерною сезонністю (в Україні — із травня по жовтень). Собачий кліщ рідко кусає людину, тому дуже часто марсельська гарячка виникає у тих осіб, які контактують із собаками. Оскільки собаки майже завжди мають постійне місце проживання, утворюється місцевий осередок, у межах якого реєструють найвищу захворюваність. Бурий собачий кліщ може передавати людині ще й ерліхіоз.

Імунітет після перенесеної хвороби стійкий. Рецидиви не спостерігають. Також набутий імунітет захищає і проти інших збудників плямистих гарячок.

## ПАТОГЕНЕЗ

Рикетсії проникають в організм людини через ранку на шкірі, яка утворилася після присмоктування кліща, або через кон'юнктиву, або через слизові оболонки носа. У місці проникнення збудника утворюється первинний афект у вигляді запального інфільтрату з некрозом у центрі, який згодом вкривається чорним струпом. Потім збудник проникає у регіонарні лімфатичні вузли, накопичується і розмножується, зумовлює розвиток запального процесу — лімфаденіту.

Далі збудник з'являється у кровоносному руслі, потрапляє в ендотелій дрібних судин, тим самим спричинюючи судинний гранульоматоз і периваскуліт. Тромботичні ураження на ранніх стадіях не характерні. Рикетсіємія і прогресивне одночасне порушення фізіології та біохімії ендотеліальних клітин, як і при інших рикетсіозах, є основою патогенезу при марсельській гарячці. Розвивається клінічна симптоматика, яку посилюють токсичні й алергенні чинники, що починають діяти при руйнуванні клітин рикетсій. Одужання настає внаслідок поступового наростання титру протирикетсіозних і антитоксичних антитіл.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 плямиста гарячка, спричинена Rickettsia conorii, має код А77.1. Інкубаційний період триває 3—18 днів. Клінічно розрізняють три періоди захворювання: *початковий* — до появи висипу (2—4 дні); *період розпалу* — від початку висипу до нормалізації температури тіла (3—7 днів); *період реконвалесценції* — від нормалізації температури тіла до вщухання всіх симптомів.

*Початковий період* зазвичай характеризується гострим початком. Виникає пітливість, підвищується температура тіла, яка сягає 38—40 °С. Гарячка має постійний або ремітивний характер. З'являються помірні ознаки інтоксикації. Первинний афект виникає на 5—7 днів раніше, ніж інші симптоми, дуже часто — на ділянках, захищених одягом. У місці укусу кліща виникає червоний інфільтрат діаметром до 3—10 мм із темно-коричневою кіркою у центрі (первинний афект); розвивається регіонарний лімфаденіт із чутливістю збільшеного лімфатичного вузла діаметром до 2—3 см, тоді як на місці афекту хворі суб'єктивних відчуттів не відзначають. Іноді виявити сам афект можна лише завдяки регіонарному лімфаденіту. Струп з афекту відпадає на 4—5-й день нормальної температури тіла. Утворюється виразка, яка епітелізується через 8—12 днів. Після неї залишається пігментна пляма, що може зберігатися протягом 2—3 років. При зараженні без укусу первинного афекту немає, однак у разі потрапляння збудника через кон'юнктиву вона значно гіперемована, набрякає; може виникати регіонарний лімфаденіт. Збільшується селезінка, рідше — печінка. Тяжкі ураження ЦНС і ССС зазвичай не розвиваються.

*Період розпалу* характеризується появою на тлі вищезгаданих ознак попереднього періоду рясного макулопапульозного висипу, який спостерігають у 100 % хворих на 2—4-й день хвороби. З'являється він на тулубі і досить швидко поширюється по всьому тілу, захоплюючи кінцівки, долоні, підошви, шию, обличчя. Особливо рясним висип буває на кінцівках, причому на розгинальних поверхнях він завжди рясніший, ніж на згинальних. З великою постійністю з'являється висип і в міжпальцевих складках кистей. Елементи висипу, як правило, розташовані ізольовано. Якісно елементи висипу еволюціонують від плям до папул і вузликів, у центрі яких іноді виникають геморагії, рідко — навіть везикули, причому зазначені первинні зміни з'являються одночасно на одній ділянці тіла. Це дає підстави розглядати висип при марсельській гарячці як поліморфний. Усі елементи висипу рожевого або червоного кольору, круглої чи овальної форми. Розміри елементів висипу різняться залежно від характеру первинного елемента: плями — 2—3 мм у діаметрі; папули — від 3 до 10 мм, причому навіть в одного й того самого хворого вони різні за розміром і забарвленням. Помічено, що на кінцівках, особливо на нижніх, елементи завжди більші, яскравіші й розташовуються густіше, ніж на тулубі. Висип не супроводжується свербежем або будь-якими іншими відчуттями.

Висип зберігається протягом усього гарячкового періоду, тобто 8—10 днів, але наприкінці 1-го — на початку 2-го тижня починає поступово зникати. Спочатку висип зникає на обличчі, потім на тулубі й кінцівках. Довше він зберігається на ногах, особливо гомілках, стопах і підошвах. У вигляді пігментації різної вираженості висип може зберігатися більш-менш тривалий час і в *період реконвалесценції*. Зникнення

пігментації відбувається впродовж 7—75 днів від початку хвороби; що інтенсивнішим був висип і яскравіше забарвлення його елементів, то довше зберігається пігментація.

Інтенсивність висипу не корелює з тяжкістю марсельської гарячки. Перебіг захворювання здебільшого середньої тяжкості. Лише у 5 % хворих можливий несприятливий перебіг за наявності іншої інфекції. Також відомі атипові, інапарантні форми, недіагностовані випадки, про що свідчить високий рівень серопозитивних осіб, які не хворіли на марсельську гарячку, в ендемічних регіонах.

## УСКЛАДНЕННЯ

До недавнього часу марсельська гарячка вважалася доброякісним рикетсіозом, однак на сьогодні описано ускладнення у вигляді синдрому Гієна—Барре, полінейропатії, психічних розладів, тривалої гепатомегалії, ГНН, тромбоцитопенії і летальні наслідки. До чинників, які зумовлюють тяжчий перебіг захворювання, належать похилий вік, алкоголізм і недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, яка досить поширена у країнах Середземноморського басейну. Летальність сягає 2 %.

Небезпечні для життя ускладнення або інвалідизація можуть виникати в результаті пізньої діагностики марсельської гарячки і широкої загальної практики призначення β-лактамних антибіотиків (до який рикетсії стійкі) як емпіричної терапії.

## ДІАГНОСТИКА

*Епідеміологічні критерії:* перебування в ендемічних регіонах, контакт із собаками, роздавлювання або укуси кліщів.

Досить характерна *клінічна тріада:* 1) первинний афект ("чорна пляма"); 2) регіонарний лімфаденіт; 3) поліморфний рясний, поширений по всьому тілу плямисто-папульозний висип. Такий типовий клінічний симптомокомплекс дає змогу за наявності відповідної температурної реакції діагностувати хворобу в ендемічних регіонах навіть без лабораторного підтвердження, якщо воно з якихось причин неможливе.

*Специфічна діагностика.* Серологічні тести іноді важко інтерпретувати, тому що рикетсії групи плямистої гарячки часто дають перехресні реакції. Специфічна діагностика, як і при інших рикетсіозах, натепер включає РНІФ, ІФА, ПЛР; рідше проводять РНГА із використанням антигенів рикетсій. Позитивний результат можна спостерігати на 5—7-й день хвороби. РА широко використовують; її перевага в тому, що вона стає позитивною набагато раніше за серологічні методи. У разі проведення серологічних реакцій важливо спостерігати їх у динаміці для достовірності даних.

Можливе також виявлення збудника в кліщах, афекті й крові хворого, у біопробах, які проводять на морських свинках.

## ЛІКУВАННЯ

*Етіотропна терапія* включає, як і при інших рикетсіозах, застосування доксицикліну або левоміцетину. Лікування проводять протягом 5—7 днів. При марсельській гарячці крім цього рекомендують ципрофлоксацин по 0,5 г усередину 2 рази на добу протягом 5—7 днів чи азитроміцин по 0,5 г 1 раз на добу протягом 5 днів. До антибіотикотерапії обов'язково додають антигістамінні препарати через виражений алергійний компонент у патогенезі хвороби, іноді навіть ГКС. У тяжких випадках проводять інтенсивну дезінтоксикаційну терапію.

## ПРОФІЛАКТИКА

Кожен випадок необхідно зафіксувати, а хворого госпіталізувати. Слід проводити обстеження для виявлення інфекції, а також осіб, які могли б інфікуватися. В ендемічних регіонах вживають таких профілактичних заходів: реєстрація і контроль кількості собак; дезінсекція; огляд тіла на наявність кліщів; знищення бродячих собак. Специфічну профілактику на сьогодні не розроблено.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Марсельська гарячка — гостра рикетсіозна інфекційна хвороба, яка характеризується доброякісним перебігом, наявністю первинного афекту, регіонарним лімфаденітом, макулопапульозним висипом, інтоксикацією, гарячкою.
- Марсельська гарячка досить поширена переважно у прибережних районах Португалії, країн Середземного, Мармурового, Чорного, Азовського і Каспійського морів, деяких регіонів Субсахарної Африки (Південно-Африканська Республіка, Сомалі та ін.). Трапляється в Криму.
- Збудником марсельської гарячки є R. conorii. На відміну від збудника епідемічного висипного тифу вона при розмноженні в клітині ніколи не заповнює її повністю.
- Собаки є основним джерелом інфекції й найбільш чутливі до цього збудника. Вони зазвичай слугують носіями. Збудник у них виділяється з крові протягом усього гарячкового періоду.
- Марсельська гарячка — трансмісивне захворювання. Переносником та резервуаром інфекції є бурі собачі кліщі. Людина заражається випадково при укусі інфікованого кліща (який майже не відчувається) або втиранні в рану решток убитого кліща, потраплянні їх на слизові оболонки ока, носа, ротової порожнини.
- Епідеміологічні критерії діагностики включають: перебування в ендемічних регіонах, контакт із собаками, роздавлювання або укуси кліщів. Гарячка виникає гостро. Досить характерна клінічна тріада: первинний афект ("чорна пляма") + регіонарний лімфаденіт (початковий період хвороби), а потім — поліморфний рясний, поширений по всьому тілу макулопапульозний висип (період розпалу). Після зникнення висипу залишається тривала пігментація (період реконвалесценції).

- Специфічна діагностика натепер включає РНІФ, ІФА, ПЛР; рідше проводять РНГА із використанням антигенів рикетсій, РА.
- Етіотропна терапія, як і при інших рикетсіозах, включає застосування доксицикліну або левоміцетину. Лікування проводять протягом 5–7 днів. При марсельській гарячці рекомендують призначати також ципрофлоксацин по 0,5 г усередину 2 рази на добу протягом 5–7 днів чи азитроміцин по 0,5 г 1 раз на добу протягом 5 днів. До антибіотикотерапії обов'язково додають антигістамінні препарати через виражений алергійний компонент у перебігу хвороби.
- В ендемічних регіонах вживають таких профілактичних заходів: реєстрація та контроль кількості собак; дезінсекція; огляд тіла на наявність кліщів; знищення бродячих собак. Специфічну профілактику на сьогодні не розроблено.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення марсельської гарячки.
2. Які сучасна актуальність і поширення хвороби в світі?
3. Яка етіологія захворювання?
4. Назвіть основні етапи епідеміологічного процесу.
5. Опишіть патогенез марсельської гарячки.
6. Укажіть клінічні прояви захворювання.
7. Дайте характеристику екзантеми при марсельській гарячці.
8. Перерахуйте клінічні критерії і специфічні методи діагностики.
9. За допомогою яких препаратів проводять етіотропне лікування марсельської гарячки?
10. Назвіть профілактичні заходи, яких вживають в ендемічних регіонах.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудником марсельської гарячки є:**

A. R. conorii

B. R. sibirica

C. R. prowazeki

D. R. moozeri

E. R. acari

**2. Передача марсельської гарячки людині відбувається через:**

A. Комарів

B. Мокреців

C. Кліщів

D. Бліх

E. Вошей

**3. Джерелом інфекції при марсельській гарячці є:**

A. Птахи

B. Змії

C. Людина

D. Собаки

E. Риби

**4. Серед клінічних симптомів типової марсельської гарячки не спостерігають:**

A. Гарячку

B. Тремор язика та кінцівок

C. Первинний афект

D. Збільшення селезінки

E. Екзантему

**5. Для лікування марсельської гарячки застосовують:**

A. Доксициклін

B. Ампіцилін

C. Метронідазол

D. Альбендазол

E. Ністатин

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – A; **2** – C; **3** – D; **4** – B; **5** – A.

# ВЕЗИКУЛЬОЗНИЙ РИКЕТСІОЗ

Везикульозний рикетсіоз (основні син.: рикетсійна віспа, віспоподібний рикетсіоз, гамазовий рикетсіоз, плямиста гарячка Кью-Гарденс) – гостра інфекційна хвороба, спричинювана Rickettsia acari, яка характеризується гарячкою, помірною загальною інтоксикацією, доброякісним перебігом, наявністю первинного афекту і характерного висипу з переважанням везикул.

Уперше захворювання було виявлено в США. У 1948 р. в Україні (Донбас) завідувач кафедри інфекційних хвороб Донецького медичного інституту професор І.Р. Дробинський описав хворобу як везикульозний гамазовий рикетсіоз, що визнається світовою медичною спільнотою.

Хвороба спостерігається в США (переважно у північно-східних регіонах і на Середньому Заході), Центральній Америці, Росії, Україні, на Балканах, у Франції, Італії, Туреччині. Хоча підтверджених випадків у світі зареєстровано дуже мало, останні спостереження свідчать про те, що захворювання трапляється частіше, ніж вважалося раніше. Часто хворобу за результатами досліджень виявляють у споживачів ін'єкційних наркотиків.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник є внутрішньоклітинним паразитом; він локалізується в цитоплазмі, але здатний розмножуватися і в ядрах уражених клітин. Має властивості, характерні для інших рикетсій. За антигенними властивостями R. acari антигенно однотипна, найбільше подібна до збудника австралійського кліщового рикетсіозу. З лабораторних тварин найчутливішими до інфекції є білі миші: при внутрішньоочеревинному зараженні вони гинуть від тяжкого перитоніту (при цьому в перитонеальній рідині й паренхіматозних органах у великій кількості виявляють рикетсії), при інтраназальному — від пневмонії (рикетсії локалізуються в легеневій тканині). Чутливі миші й до дії токсину рикетсій: внутрішньовенне введення суспензії рикетсій уже через 1 добу призводить до смерті, якщо не захистити мишей специфічною антитоксичною сироваткою.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції найчастіше слугують хатні миші, рідше — сірі пацюки, серед яких можуть мляво перебігати епізоотії. Тривалість перебування рикетсій в організмі гризунів становить від 1 до 4 тиж.; цей факт засвідчує, що гризуни не є основним резервуаром інфекції. Людина безпосередньо від хворих гризунів не заражається.

Механізм передачі інфекції — трансмісивний. Переносником й основним резервуаром збудника везикульозного рикетсіозу є гамазові (а не іксодові, як при інших кліщових рикестсіозах) теплолюбні безбарвні мишачі кліщі, що паразитують на гризунах, які утворюють нори і гнізда. У кліщів інфекція передається трансфазово і трансоваріально. Ці кліщі не мігрують, унаслідок чого формується стійкий осередок у певному районі міста або навіть в окремому будинку. Вони здатні жити в норах і гніздах гризунів, розташованих поблизу щілинах і тріщинах підлоги, стін та інших укриттях. Ці ектопаразити контактують із гризунами лише протягом періоду смоктання крові, інші етапи життя відбуваються поза організмом гризунів. При великій кількості мишачі кліщі залишають нори гризунів, інші місця свого проживання й охоче нападають на людину, особливо якщо вона спить. Для цього виду кліщів характерний напад у темряві. Через невеликі розміри (до 1,6 мм після наповнення кров'ю), безболісність укусу й короткочасність сеансу насичення (тривалість смоктання крові у німф і дорослих особин гамазових кліщів, на відміну від іксодових, становить 15—90 хв) навіть людина, яка в цей момент не спить, не відчуває нападу кліща. Після насичення кліщ стає малорухливим, а його розміри настільки збільшуються, що він може лусnути від випадкового дотику з білизною чи складкою одягу або внаслідок зміни положення тіла людини. Кліщі цього виду можуть переносити голодування до 2 міс., але в пошуках джерел живлення не виявляють прагнення до міграції на далеку відстань, за межі квартири, багатоповерхової будівлі, окремого будинку.

Таким чином, угруповання (популяція хатніх мишей — кліщі — збудник) за сприятливих умов може існувати невизначено довго, формуючи стійкий осередок везикульозного рикетсіозу доти, доки не буде зруйнована будь-яка ланка екологічного ланцюга або знищений весь осередок (наприклад, зруйнований будинок). Звідси випливає найважливіша епідеміологічна особливість захворювання, що відрізняє його від інших кліщових плямистих рикетсіозів, а саме захворюваність городян, яка проявляється прив'язаністю хвороби виключно до великих міст із високою чисельністю населення, а всередині них — до окремих найбільш густонаселених районів, часто з неналежними санітарно-гігієнічними умовами. Саме останнє сприяє виживанню і розмноженню гризунів, що, своєю чергою, створює умови для збільшення популяції кліщів.

Зараження людини відбувається в разі присмоктування кліща й утворення ранки. Інфікування також можливе при втиранні розчавленого кліща в ранки, садна, навіть мікроушкодження шкіри або внаслідок потрапляння його решток, гемолімфи на слизову оболонку ока, рото- і носоглотки.

Захворюваність суворо ендемічна, зазвичай спорадична, хоча описано невеликі спалахи серед осіб, які разом живуть або працюють у певних приміщеннях, заселених гризунами (шахтарі, робітники продовольчих складів). Спалах можливий у період найбільшої активності кліщів (весна—літо). Від людини до людини захворювання не передається. Сприйнятливість людей до інфекції висока. Імунітет після перенесеної хвороби стійкий.

## ПАТОГЕНЕЗ

Ворота інфекції — шкірні покриви, слизові оболонки. Зважаючи на відсутність летальних наслідків, патогенез везикульозного рикетсіозу вивчений недостатньо, переважно в експериментах на тваринах і шляхом дослідження препаратів шкіри, узятих із зони первинного афекту й елементів висипу у хворих. У місці присмоктування кліща відбувається інокуляція рикетсій, унаслідок їх токсичної дії розвивається первинний афект у вигляді інфільтрату, вкритого темною некротичною кіркою. Повний розвиток первинного афекту закінчується наприкінці гарячкового періоду. Відбувається накопичення збудника в регіонарному лімфатичному вузлі. Подолавши на певному етапі лімфатичний бар'єр, рикетсії проникають у кров, що призводить до рикетсемії і токсемії.

Із крові збудник потрапляє в ендотелій судин, де відбувається активне розмноження з розвитком ендоваскуліту і периваскуліту. Інфікування клітин-мішеней відбувається двома шляхами: унаслідок порушення цілості клітинної оболонки клітини-хазяїна з подальшим її руйнуванням і як результат вивільнення частинок збудника шляхом пупкування. В останньому випадку новоутворені частинки рикетсій виштовхуються через оболонку клітини-хазяїна із захопленням частини її зовнішньої мембрани; вони здобувають додаткову структуру, ніби "одягаються" за рахунок зовнішньої мембрани, а місце відпупковування затягується сусідніми ділянками інших мембран клітини-хазяїна з відновленням її цілості. Такий характер взаємодії супроводжується менше вираже-

ними деструктивними змінами для чутливої тканини в цілому. Саме тому інфекційний процес більш доброякісний, ніж при інших рикетсіозах. Рикетсіозні гранульоми менше виражені порівняно з епідемічним висипним тифом. Основною відмінністю є глибина ураження судин, у стінці яких розвивається проліферативний васкуліт, але не виникає бородавчастий тромбоваскуліт, що значною мірою теж пояснює менш тяжкий перебіг везикульозного рикетсіозу. Патоморфологічною основою макулопапульозного висипу є периваскулярна інфільтрація лімфоцитами: утворення в дермі лейкоцитарного інфільтрату призводить до виникнення везикул. Очищення організму від збудника відбувається внаслідок появи нейтралізувальних антитіл.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

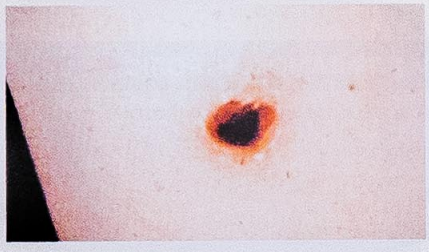
Згідно з МКХ-10 рикетсіозна віспа, спричинена Rickettsia acari, має код А79.1. Його використовують при шифруванні діагнозу, однак у медичній практиці України і Росії традиційно застосовують назву "везикульозний рикетсіоз".

Інкубаційний період триває 10—21 день. Першим симптомом захворювання є первинний афект, як правило, розташований на ділянках, часто прикритих одягом. Він виникає за 7—10 днів до появи гарячки і часто не відчувається хворим. Розвиток первинного афекту починається з появи ущільненої темної плями діаметром від 1 до 3 см, що підвищується над рівнем шкіри і не спричинює будь-яких неприємних відчуттів. Послідовно пляма перетворюється на папулу, везикулу, поверхневу виразку і темну кірку (мал. 48), що підсихає і потім відпадає, не залишаючи рубця, або він дуже невеликий. У період загоювання в місці локалізації первинного афекту може виникати незначний свербіж. Первинний афект супроводжується розвитком помірного регіонарного лімфаденіту. При зараженні без укусу на ушкодженій шкірі й особливо на слизових оболонках можуть з'являтися афти, що також супроводжуються виникненням регіонарного лімфаденіту.

Через відсутність суб'єктивних відчуттів первинного афекту і лімфаденіту хворі нерідко вважають себе такими лише після гострого підвищення температури тіла до високих цифр, появи головного болю і незначних ознак інтоксикації.

Характерною ознакою хвороби вважається екзантема. Найчастіше висип з'являється на 2—4-й день після підвищення температури тіла, хоча може виникати в інтервалі 1—6-го дня гарячки. При цьому рівень гарячки та інтоксикації не збільшується. Висипу передує незначна енантема в ротовій порожнині у вигляді невеликих й нечисленних дрібних темно-червоних плям. Висип на обличчі, тілі, долонях і підошвах червоного кольору, розташований без будь-якої закономірності; спочатку з'являються плями і папули, потім на місці папул утворюються везикули (іноді до 1 см у діаметрі), що дуже нагадує екзантему при вітряній віспі. Рідко окремі везикули можуть з'являтись і в ротовій порожнині. Кількість елементів висипу на шкірі — найчастіше 40—80, а взагалі може варіювати від 5 до 200. Екзантема зберігається протягом 7—10 днів, нерідко довше, ніж гарячка; везикули підсихають у кірки, а потім зникають безслідно. Іноді везикули на шкірі не утворюються, усе закінчується появою плям і папул.

Гарячка триває впродовж 5—9 (зрідка до 14) днів; поступово температура тіла знижується до нормальної. Під час обстеження внутрішніх органів істотних змін не виявляють, печінка і селезінка не збільшені. Серцево-судинна й дихальна системи не уражені, генералізована лімфаденопатія не виникає.



**Мал. 48.** Первинний афект при везикульозному рикетсіозі

## УСКЛАДНЕННЯ

В окремих хворих може розвинутися серозний менінгіт із помірним лімфоцитарним плеоцитозом і незначним підвищенням рівня білка. Ще рідше виникають пневмонії, пієліти, зумовлені вторинною інфекцією, які також зазвичай закінчуються одужанням. Прогноз захворювання сприятливий.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії:*

- перебування в ендемічних осередках, наявність у приміщеннях мишей або щурів;
- тріада симптомів: послідовна поява первинного афекту, потім гарячки, а надалі — поліморфного висипу з переважанням везикул.

У гемограмі спостерігають помітно виражену на 3—6-й день лейкопенію, а також незначну тромбоцитопенію. У лейкоцитарній формулі виявляють помірну нейтропенію з паличкоядерним зрушенням вліво, відносний лімфомоноцитоз, відсутність або зменшення кількості еозинофілів, помірне збільшення ШОЕ. Відновлення нормального складу формених елементів крові зазвичай відбувається до кінця 3-го тижня від початку хвороби.

*Специфічна діагностика.* Підтвердження діагнозу здійснюють за допомогою РНІФ і ПЛР. Дуже рідко проводять біопсію тканин із біологічним зараженням білих мишей або курячих ембріонів.

## ЛІКУВАННЯ

Як і при інших рикетсіозах, згідно з рекомендаціями ВООЗ, провідним напрямом лікування є *етіотропна терапія*, а препаратом вибору — доксициклін, який призначають по 0,1 г 2 рази на добу протягом 5 діб. Також застосовують ципрофлоксацин по 0,5—0,75 г 2 рази на добу всередину протягом 5 днів. Зрідка можливе використання левоміцетину 0,5—0,75 г 4 рази на добу протягом 5 діб, але через його

токсичність і відносно стабільний перебіг хвороби цей препарат на сьогодні майже не рекомендують при везикульозному рикетсіозі.

За наявності інтоксикації тяжкого ступеня (украй рідко) додатково призначають дезінтоксикаційну терапію.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика полягає у проведенні дератизації й дезінсекції тих місць і приміщень, де проживають гризуни, у благоустрої цих приміщень. При госпіталізації хворого проводять огляд його речей і тіла для виявлення кліщів; усі речі необхідно дезінфікувати. Специфічна профілактика не розроблена і, мабуть, не є доцільною взагалі.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Везикульозний рикетсіоз (рикетсійна віспа) — гостра інфекційна хвороба, спричинювана R. acari, яка характеризується гарячкою, помірною загальною інтоксикацією, доброякісним перебігом, наявністю первинного афекту і характерного висипу з переважанням везикул.
- Хвороба спостерігається в США (переважно у північно-східних регіонах і на Середньому Заході), Центральній Америці, Росії, Україні, на Балканах, у Франції, Італії, Туреччині. Хоча підтверджених випадків у світі зареєстровано дуже мало, останні спостереження свідчать про те, що захворювання трапляється частіше, ніж вважалося раніше. Часто хворобу серологічно виявляють у споживачів ін'єкційних наркотиків.
- Джерелом інфекції є хатні миші, рідше — сірі пацюки.
- Механізм передачі — трансмісивний. Переносником і основним резервуаром везикульозного рикетсіозу є гамазові (а не іксодові, як при інших кліщових рикетсіозах) мишачі кліщі, що паразитують на гризунах, які утворюють нори та гнізда. У кліщів інфекція передається трансфазово і трансоваріально.
- Найважливішою епідеміологічною особливістю везикульозного рикетсіозу, яка відрізняє його від інших кліщових плямистих рикетсіозів, є саме захворюваність городян, яка проявляється прив'язаністю хвороби виключно до великих міст із великою чисельністю населення, а всередині них — до окремих найбільш густонаселених районів, часто з неналежними санітарно-гігієнічними умовами проживання.
- Зараження людини відбувається в разі присмоктування кліща й утворення ранки. Інфікування також можливе при втиранні розчавленого кліща в ранки, садна, навіть мікроушкодження шкіри або внаслідок потрапляння його решток, гемолімфи на слизову оболонку ока, рото- і носоглотки. Від людини до людини інфекція не передається.
- Інфекційний процес більш доброякісний, ніж при інших рикетсіозах. Рикетсіозні гранульоми менше виражені порівняно з епідемічним висипним тифом. Основною відмінністю є менша глибина ураження судин, у стінці яких розвивається проліферативний васкуліт, але не виникає бородавчастий тромбоваскуліт, що значною мірою теж пояснює менш тяжкий перебіг везикульозного рикетсіозу.
- Провідними клінічними критеріями діагностики везикульозного рикетсіозу вважають тріаду симптомів: послідовна поява первинного афекту, гарячки і характерний поліморфний висип з утворенням везикул.
- Специфічне підтвердження діагнозу здійснюють за допомогою РНІФ і ПЛР.
- Основним напрямом лікування є етіотропна терапія із застосуванням доксицикліну, ципрофлоксацину.
- Профілактика полягає у дератизації й дезінсекції тих місць і приміщень, де живуть гризуни, у благоустрої цих приміщень. Специфічну профілактику не розроблено.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення везикульозного рикетсіозу.
2. Схарактеризуйте сучасне поширення інфекції у світі.
3. Укажіть джерело, резервуар і механізм передачі везикульозного рикетсіозу.
4. Укажіть особливості природного осередку цієї інфекції, дайте характеристику імунітету.
5. Назвіть клінічну тріаду при везикульозному рикетсіозі.
6. Схарактеризуйте висип при везикульозному рикетсіозі.
7. Які зміни виявляють у загальному аналізі крові? Яка специфічна діагностика везикульозного рикетсіозу?
8. Які препарати призначають для лікування везикульозного рикетсіозу?
9. Назвіть принципи профілактики везикульозного рикетсіозу.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Переносником везикульозного рикетсіозу є:**

A. Блохи

B. Воші

C. Гамазові кліщі

D. Мухи

E. Іксодові кліщі

**2. Джерелом інфекції є:**

A. Людина

B. Хатні миші

C. Птахи

D. Полівки

E. Кішки

**3. Який механізм інфікування при везикульозному рикетсіозі?**

A. Повітряно-краплинний

B. Фекально-оральний

C. Контактний

D. Трансмісивний

E. Вертикальний

**4. У клінічній картині характерним симптомом є:**

A. Наявність первинного афекту

B. Регіонарний лімфаденіт

C. Гарячка

D. Утворення везикул із папул

E. Утворення петехій на місці папул

**5. Для етіотропної терапії застосовують:**

A. Доксициклін

B. Ампіцилін

C. Пеніцилін

D. Цефтріаксон

E. Стрептоміцин

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

1 – C; 2 – B; 3 – D; 4 – E; 5 – A.

# ХВОРОБИ З ПЕРЕВАЖАННЯМ КОНТАКТНОГО МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ

## ЛЕПТОСПІРОЗ

Лептоспіроз (лат. *leptospirosis*; основні син.: хвороба Вейля або Вейля—Васильєва у країнах колишнього СРСР, хвороба Лансере—Матьє, хвороба Фідлєра, іктерогеморагічна гарячка, водна гарячка, покісно-лугова гарячка, японська семиденна гарячка, собача гарячка, щуряча гарячка) — гостра інфекційна хвороба із групи зоонозів, яка характеризується гарячкою, загальною інтоксикацією, ураженням нирок, печінки, серцево-судинної та нервової систем, геморагічним синдромом.

Хвороба є одним із найпоширеніших зоонозів у світі, трапляється на всіх континентах, окрім Антарктиди. Щорічна захворюваність варіює від 0,02 на 100 тис. населення у країнах із помірним кліматом до 100 і більше на 100 тис. населення у країнах із тропічним кліматом. Значні спалахи цієї хвороби виникають після повеней.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудники хвороби належать до геномовиду Leptospira interrogans, роду Leptospira, родини Spirochaetaceae. Рід Leptospira включає 20 геномовидів, які згруповано у три комплекси: патогенні, опортуністичні й непатогенні лептоспіри. Захворювання спричинює L. interrogans, яка належить до комплексу патогенних лептоспір; за антигенною структурою їх поділяють на понад 200 серологічних варіантів, об'єднаних у 25 серогруп. Основне значення в патології людини мають серогрупи Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa, Hebdomadis, Canicola, Pomona, Tarassovi. В Україні реєструють захворювання, спричинені збудниками 13 серогруп лептоспір. Штами з однаковою антигенною структурою можуть різнитися за патогенністю для різних видів тварин. Серогрупа Icterohaemorrhagiae зумовлює найтяжчі форми хвороби. У 2002 р. на нараді Комітету з таксономії лептоспір Міжнародного союзу мікробіологічних товариств вирішено застосовувати такий порядок визначення геномовиду конкретної лептоспіри: L. interrogans serovar Icterohaemorrhagiae.

Морфологічно збудники нагадують спіраль (від грец. *leptos* — дрібний, ніжний; *spira* — виток, спіраль). Мікроб здійснює обертальні (ротаційні, штопороподібні) і прямолінійні рухи, що сприяє проникненню його в організм людини або тварини. Під час мікроскопії в темному полі живі лептоспіри мають вигляд рухомих сріблясто-білих ниток. Завдяки електронній мікроскопії встановлено три основні структурні елементи лептоспір: зовнішню оболонку, цитоплазматичний циліндр й осьову нитку, яка за своєю структурою, фізичним і хімічним складом аналогічна або близька до джгутиків бактерій. Розмножуються лептоспіри шляхом поперечного поділу. Містять як РНК, так і ДНК. Грамнегативні; для їх фарбування можна використати метод імпрегнації сріблом. Патогенні лептоспіри утворюють екзотоксин і ферменти патогенності, а в разі їх загибелі вивільняється ендотоксин. Лептоспіри мають складну антигенну структуру. Краще за інших вивчені спільний для всіх збудників гемолітичний антиген (родоспецифічний), розташований усередині клітини, і типоспецифічні (сероваріоспецифічні) аглютиногени, які містяться у поверхневих структурах клітини.

У природних водоймах із нейтральною або слабколужною реакцією лептоспіри зберігають життєздатність 2—4 тиж., у стерильній воді — до 200 діб, у вологому ґрунті — 3—9 міс., на продуктах харчування — від кількох годин до 30 діб. Їх культивують в анаеробних умовах на спеціальних поживних середовищах, збагачених кролячою сироваткою, за температури 25—35 °С і pH 7,2—7,4. Ростуть вони дуже повільно, іноді впродовж 1—3 міс., тому посів у повсякденній діагностиці лептоспірозів майже не застосовують. Стійкі до дії низьких температур (добре зберігаються в замороженому стані при -70 °С навіть до 2 років), тривалий час живуть у воді, що забезпечує їх збереження в природних умовах. Проте дуже чутливі до висушування, УФО, високої температури (при 55 °С гинуть за 25—30 хв, при кип'ятінні — майже миттєво), дії кислот, препаратів хлору, антибіотиків. У процесі їх життєдіяльності ймовірні мутації, із чим пов'язують виникнення рецидивів хвороби.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Резервуаром лептоспір у природі є багато видів диких і свійських тварин, в яких інфекція може пере-

бігати латентно або у формі захворювання різної тяжкості. Це найчастіше гризуни (щури, миші, полівки, нутрії та ін.), свійські (велика рогата худоба, свині, собаки) і промислові (лисиці, песці) тварини, які виділяють лептоспір у навколишнє середовище із сечею. Основним носієм серогрупи Icterohaemorrhagiae в Україні є сірий пацюк, іноді хатня миша; Canicola — бродячі й домашні собаки; Grippotyphosa — звичайна полівка; Pomona — польова миша, свині; Hebdomadis — велика рогата худоба; Tarassovi — велика й мала рогата худоба, свині.

Лептоспіроз належить до природно-осередкових зоонозних інфекцій. Заражені тварини разом із територією, на якій вони перебувають, утворюють природні, антропургічні та змішані осередки лептоспірозу. Природні осередки формуються переважно дикими дрібними гризунами у заболоченій місцевості, приозерних заростях, заплавах річок, вологих лісах. Антропургічні осередки виникають у населених пунктах і пов'язані з господарською діяльністю людини. В їх утворенні важливу роль відіграють синантропні гризуни, від яких заражаються свійські, а також промислові тварини.

Механізми передачі збудника — контактний, шляхи передачі – водний, аліментарний, рановий. Зараження відбувається при вживанні контамінованої води і продуктів харчування, під час купання, риболовлі, занять водним спортом у забруднених збудниками водоймах, при догляді за хворими тваринами, у разі випадкового потрапляння сечі хворої тварини на ушкоджену шкіру людини. Для проникнення лептоспір достатньо найменших порушень цілості шкіри чи слизових оболонок. Іноді інокуляція збудника відбувається через кон'юнктиву. У шлунку збудник швидко гине під дією хлоридної кислоти. Тому інфікування при вживанні забрудненої води або їжі здійснюється через незначні ушкодження слизової оболонки ротоглотки. Хвора людина майже не становить небезпеки для інших осіб. У сечі людини лептоспіри швидко гинуть через її кислотність; тривалише зберігання спостерігають у вегетаріанців унаслідок залуження сечі. Однак пряма передача інфекції між людьми відбувається вкрай рідко — у разі випадкового потрапляння крові хворого у період лептоспіремії на незахищені шкіру і слизові оболонки.

Сприйнятливість висока, частіше хворіють чоловіки — підлітки і дорослі, переважно мешканці села. Відзначено тенденцію до залучення в епідемічний процес міського населення, особливо за несприятливих санітарних умов — у разі паводка, контакту зі стічними водами і т. ін. Важливу роль відіграє професійний чинник — зазвичай хворіють тваринники, ветеринари, фермери, мисливці, працівники м'ясокомбінатів, особи, які працюють на заболочених луках (заготівля сіна, торфу), меліоратори, косарі, шахтарі, робітники очисних споруд і каналізації, рибалки. У регіонах із холодним кліматом лептоспіроз переважно виникає як професійна хвороба, у тепліших краях він частіше розвивається в осіб, які відпочивали на природі.

Захворювання на лептоспіроз, спричинений серогрупою Icterohaemorrhagiae, реєструють рівномірно протягом усього року, що зумовлено постійною присутністю гризунів-лептоспіроносіїв (сірий пацюк, хатня миша) у житлі людини, особливо в сільській місцевості. Якщо причиною лептоспірозу є представник іншої серогрупи, тоді його пік припадає на серпень — вересень.

Після перенесеної хвороби формується стійкий типоспецифічний імунітет, проте іноді спостерігають повторні, лабораторно доведені випадки — частіше внаслідок зараження іншим сероваром лептоспір або дуже рідко — тим самим (ймовірно, через недостатню імунну відповідь).

## ПАТОГЕНЕЗ

Лептоспіри потрапляють в організм через ушкоджену шкіру і слизові оболонки. Пройшовши без змін через лімфатичні судини й вузли, вони проникають у різні паренхіматозні органи, де розмножуються (інкубаційний період захворювання). На початковому етапі клінічних проявів відбувається масивна лептоспіремія; унаслідок адгезії до ендотелію капілярів збудники осідають у різних органах і тканинах, де активно розмножуються. Цитотоксична дія лептоспір спричинює розпад ліпідів ендотеліоцитів, їх дегенерацію і некроз, утворення міжклітинних щілин, через які здійснюється вихід із кровоносного русла екстравазату, збудників та їх токсинів у прилеглі тканини — розвивається універсальний капіляротоксикоз. Підвищення проникності стінки капілярів, порушення її цілості призводять до периваскулярного набряку, реактивної запальної інфільтрації тканин, розладів мікроциркуляції і кровопостачання органів, що зумовлює гіпоксію, ішемію, тканинний ацидоз, ушкодження паренхіми з розвитком гепатиту, нефриту й ГНН, зрідка у поєднанні з печінковою недостатністю.

Наступна, імунна стадія хвороби триває 4—30 діб. Для неї характерне асептичне запалення (менінгіт, увеїт, іридоцикліт, хоріоретиніт), у виникненні якого більшу роль відіграють імунні механізми, ніж пряма цитопатична дія лептоспір.

Патологічні зміни в нирках розвиваються внаслідок життєдіяльності лептоспір, а також прямого цитотоксичного впливу збудника та його продуктів на базальну мембрану ниркових клубочків, імунокомплексного їх ураження, сенсибілізації імуноцитів до ниркового антигену людини (автоімунні реакції). Ураження мікросудин цитокінами призводить до ішемії нирок, переважного ушкодження ниркових канальців, аж до їх некрозу і розвитку ГНН із високою частотою анурії і гіпокаліємії.

Характерним є ураження печінки, часто із жовтяницею, етіологія якого різна — дегенеративні зміни гепатоцитів, гемоліз, внутрішньопечінковий холестаз. Основною її причиною вважають розлади мікроциркуляції й зміни архітектоніки печінкової часточки. За даними гістологічного дослідження, одночасно розвивається внутрішньопечінковий холестаз. Навіть при тяжкій формі іктерогеморагічного лептоспірозу морфологічні зміни печінки іноді незначні. При загрозі розвитку коматозного стану або за його наявності провідне значення мають загальні розлади обміну речовин, насамперед водно-електролітний дисбаланс із виникненням гіпокаліємії (мінеральна кома, або ендогенна печінково-ниркова недостатність), а не печінково-клітинна кома, яка розвива-

ється внаслідок прогресивного ураження тканини печінки.

Характерні тромбогеморагічні прояви (іноді ДВЗ-синдром) зумовлені змінами судинно-тромбоцитної ланки гомеостазу і розладами у системах згортання і протизгортання крові, калікреїн-кініновій системі. Провідну роль при цьому відіграє універсальний капіляротоксикоз як результат інфекційно-токсичного ураження ендотелію, підвищення проникності мембран, розладів мікроциркуляції, коагулопатії споживання. Водночас підвищується рівень фібриногену, унаслідок чого утворюються фібринові тромби у нирках і легенях.

Ураження нервової системи характеризується менінгеальним і енцефалітним синдромами. Морфологічно виявляють тяжкі розлади в системі мікроциркуляції, що зумовлює розвиток ГННМ і наростання альтерації нейронів.

Міозит (рабдоміоліз) спричинений інвазією збудника в скелетні м'язи або дією його токсинів (накопичення лактату через розлади мікроциркуляції), унаслідок чого виникають вакуолізація міофібрил, некробіотичні зміни; є вогнища фокальних некрозів. Існує думка, що при тяжких ураженнях м'язів відбувається ще й накопичення міоглобіну, що додатково уражує нирки. Розпад м'язової тканини й ураження печінки призводять до підвищення активності сироваткових ферментів (АсАТ, АлАТ, ЛФ, КФК та ін.).

Значні зміни з боку ССС, зокрема ураження міокарда, теж пов'язують із рабдоміолізом. Причиною розвитку тяжкої ГСН із кардіогенним шоком є наявність фокальних геморагій у міокарді. При вираженому токсикозі помітно знижується АТ унаслідок зниження тонусу артеріол. На секційному матеріалі описано інтерстиційний міокардит, виразковий ендокардит, інфарктоподібні некрози в серцевому м'язі із крововиливом і фібринозним перикардитом.

При тяжкому перебігу лептоспірозу спостерігають ГРДС. Ураження легеневих судин є результатом імунологічних механізмів із розвитком ДВЗ-синдрому. Ураження легень при лептоспірозі вважають швидше геморагічними, ніж запальними. Останні зумовлені переважно вторинною бактерійною інфекцією. У легенях померлих нерідко виявляють інфільтрати, пов'язані з вогнищами крововиливів, геморагічні інфаркти, інтерстиційний набряк, що поряд із дрібними вогнищами ателектазу створює морфологічну картину "шокової" легені, яка проявляється синдромом ГДН за рестриктивним, рідше — за обструктивним типом. Вогнищевий ателектаз, розлади мікроциркуляції, великі ділянки фібрину в альвеолах, виявлені на секції, можуть за життя хворого імітувати вогнища запалення, які під час рентгенологічного дослідження помилково оцінюють як пневмонію.

Є певні відмінності у перебігу лептоспірозу, зумовлені належністю збудника до тієї чи іншої серогрупи, насамперед ступенем його патогенності; також вони залежать від інфікувальної дози і реактивності організму. Так, при ураженні збудниками серогрупи Icterohaemorrhagiae спостерігаються переважне ушкодження печінки з виникненням вираженої жовтяниці, тяжке ушкодження нирок із частим розвитком ГНН і патологія судин із клінічно значущим ДВЗ-синдромом. Якщо захворювання спричинюють лептоспіри Grippotyphosa, глибокі ураження нирок і печінки, а також жовтяниця відсутні, переважають загальнотоксичні прояви, ураження мозкових оболон. При ураженнях, спричинених лептоспірами інших серогруп, відбуваються проміжні зміни.

Імунітет починає формуватися у процесі хвороби. До введення в практику антибіотиків у хворих на лептоспіроз антитіла з'являлися рано і сягали високих титрів, проте останніми роками при ранньому призначенні антибіотиків вони утворюються пізно (іноді лише в період реконвалесценції) і титри їх невисокі. У період ранньої реконвалесценції (зазвичай після 5—10-денної апірексії) можливий рецидив хвороби з виникненням основних клінічних проявів. За адекватної антибіотикотерапії рецидиви не розвиваються. У процесі одужання організм повністю звільняється від лептоспір. Хронічні форми лептоспірозу не зареєстровано, хоча можуть бути резидуальні ознаки.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у клас I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", підклас "Деякі бактерійні зоонози" під кодом A27 внесений лептоспіроз. При цьому додатково виділяють:

A27.0 Лептоспіроз, спричинений Leptospira interrogans, серовар icterohaemorrhagiae
A27.8 Інші форми лептоспірозу
A27.9 Лептоспіроз, неуточнений.

Клінічно ще вирізняють жовтяничну і безжовтяничну форми лептоспірозу. Інкубаційний період триває 7—14 діб, інколи 1—2 або до 20 діб.

*Початковий період* розвивається гостро, часто раптово (хворі можуть зазначити навіть точний час). З'являються тряский озноб, гарячка (температура тіла швидко сягає 39—40 °С і вище), виражені симптоми інтоксикації — загальна слабість, сильний головний біль, запаморочення, нудота, блювання; можливі непритомність, марення, збудження. Дуже характерні міалгії, особливо в литкових м'язах, стегнах, попереку. Трохи менший біль у м'язах спини, грудей, живота. Міалгії турбують не лише під час рухів, а й у стані спокою. Біль у ділянці живота може симулювати клінічну картину гострого хірургічного захворювання. Міалгії тривають 8—10 днів, одночасно можуть виникати артралгії.

Під час огляду хворого привертають увагу гіперемія й одутлість обличчя, почервоніння очей (нагадують кролячі) із вираженою ін'єкцією судин склер, гіперемією кон'юнктив. Часто з'являється герпетичний висип на губах і крилах носа (зазвичай при ураженні, спричиненому серогрупою Icterohaemorrhagiae). Шкіра на дотик волога, періодично з'являється рясний піт. У частини хворих збільшуються регіонарні лімфатичні вузли.

У *період розпалу* хвороби симптоми інтоксикації посилюються. Гарячка ремітивна або постійна з короткочасними ремісіями, триває 5—10 діб і знижується критично або вкороченим лізисом. Після 2—10 днів апірексії може виникнути друга хвиля гарячки, коротша за першу. Повторні хвилі (рецидиви) реєструють більше ніж у 30 % хворих, їх може бути кіль-

ка. За тяжкого або ускладненого перебігу можна спостерігати тривалий субфебрилітет.

Нирки при лептоспірозі уражуються завжди, хоча б тому, що це єдиний природний шлях виділення збудника з організму хворого. До клінічних проявів належать помірний біль у попереку, позитивний симптом Пастернацького; при розвитку ГНН зменшується добова кількість сечі, аж до анурії. Унаслідок порушення клубочкової фільтрації та канальцевої реабсорбції прогресує уремія, яка може спричинити летальний наслідок. За сприятливих умов на 2-му тижні хвороби олігурія змінюється на поліурію, добовий діурез становить 3—8 л сечі із низькою відносною густиною. Навіть за відсутності клінічних й анамнестичних даних щодо розладів сечовиділення у 75 % хворих виявляють патологічно змінені лабораторні показники. Особливістю лептоспірозних нефропатій є відсутність набряків і гіпертензії.

Ураження печінки є одним із провідних симптомів лептоспірозу і характеризується помірним збільшенням її розмірів, ущільненням і незначною болючістю під час пальпації. Ці зміни спостерігають як при жовтяничній, так і при безжовтяничній формі. Якщо у хворого виникає жовтяниця, інтенсивність та тривалість її варіюють у широкому діапазоні: від короткочасного жовтуватого забарвлення склер і шкіри до яскравого червоно-шафранового кольору, що може супроводжуватися свербежем шкіри і зберігатися кілька тижнів. Проте навіть при вираженій жовтяниці й ознаках печінкової недостатності розміри печінки, як правило, не зменшуються. Украй рідко розвивається печінково-клітинна недостатність, часто тяжке ураження печінки виникає на тлі хронічного гепатиту. Печінка залишається помірно збільшеною протягом усього гарячкового періоду, а порушення її функції спостерігають ще довше — у період віддаленої реконвалесценції. У половини хворих збільшена селезінка.

Одним із провідних синдромів при лептоспірозі є геморагічний. При легкому перебігу виникають петехіальний висип на грудях, крововиливи у кон'юнктиву, місця ін'єкцій, носові, а при тяжкому — легеневі, маткові, кишкові кровотечі. Можливі криваве блювання, пронос із домішкою крові й навіть справжня мелена. Летальні наслідки зумовлені поєднанням масивних повторних кровотеч, крововиливів у життєво важливі органи, гострою недостатністю надниркових залоз та ГСН.

Значні зміни виявляють із боку ССС: сповільнення пульсу (особливо в осіб молодого віку), розширення меж серця, ослаблення або глухість тонів, поява систолічного і діастолічного шумів, аритмії. Помітно знижується АТ, колаптоїдний стан може виникнути у будь-який період хвороби. Украй рідко розвивається перикардит, який супроводжується фібриляцією передсердь і шумом тертя перикарда. Ураження міокарда переважно вогнищеве, триває більше ніж 12 міс.; у половини перехворілих позитивна ЕКГ-динаміка відсутня.

Ураження дихальної системи виявляють в окремих хворих на лептоспіроз, переважно при безжовтяничній формі, у вигляді трахеїту й бронхіту. Іноді розвивається ГРДС. Для ураження легень при лептоспірозі характерні рання (у перші 2—3 дні хвороби) поява кашлю і кровохаркання. Мокротиння мізерне, рідко з нього можна виділити збудника. Можливе також утворення ексудату в плевральній порожнині.

Окрім того, виникають зміни з боку ЦНС — інтоксикація, загальномозковий і менінгеальний синдроми (синдром менінгізму або менінгіту — частіше розвивається при захворюваннях, спричинених збудниками серогруп Grippotyphosa і Pomona), а також енцефалітний синдром. Периферичні нейропатії не є патогномонічними для цієї хвороби, проте спостерігають випадки мононевриту, інтрацеребральної гематоми, субарахноїдального крововиливу.

Характерним для лептоспірозу вважають ураження очей (увеїт, іридоцикліт, хоріоретиніт). Зрідка у період розпалу хвороби на тулубі може з'явитися неспецифічний розеольозно-папульозний нерясний висип, який швидко минає.

Тяжкість хвороби слід оцінювати комплексно: за ступенем інтоксикації, вираженістю синдромів ураження нирок і печінки, геморагічних проявів.

При легкому перебігу інтоксикація незначна, температура тіла субфебрильна, триває недовго, жовтяниця помірна, клінічних ознак порушення функції нирок немає.

Перебіг хвороби середньої тяжкості характеризується більше вираженою інтоксикацією: температура тіла сягає 39 °С, хворих турбують головний біль, загальна слабість, зниження апетиту, нудота, зрідка блювання. Можливі короткочасна олігурія, прояви геморагічного синдрому — петехіальний висип на шкірі, носові кровотечі.

При тяжкому перебігу лептоспірозу інтоксикація різко виражена, гарячка — тривала, температура тіла — 40 °С і вище. Хворий збуджений або, навпаки, адинамічний. Турбує сильний біль у м'язах, через що хворі не можуть ходити. АТ різко знижений, аж до колапсу, і при розвитку гострої недостатності надниркових залоз. З'являються ознаки ГНН, енцефалопатії, повторні рясні кровотечі. Проте дуже тяжкий перебіг хвороби з розвитком ГНН можна спостерігати і при безжовтяничній формі лептоспірозу.

*Період реконвалесценції* триває 2—3 тиж. У третини хворих виникають рецидиви, які перебігають легше, ніж перша хвиля захворювання (мал. 49).

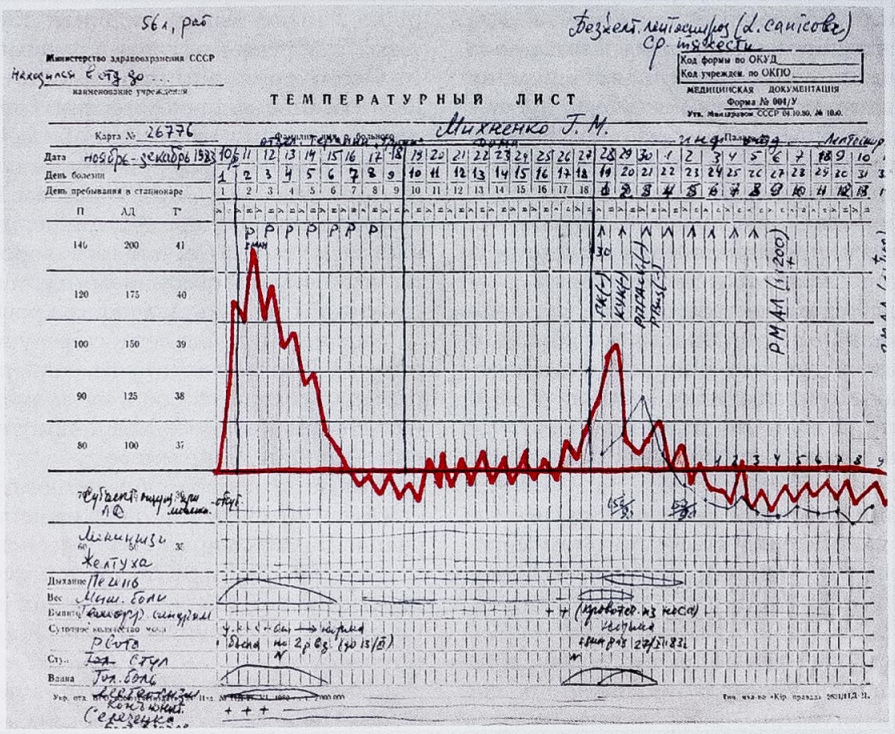
## УСКЛАДНЕННЯ

Найчастішими є ГНН (украй рідко — гостра нирково-печінкова недостатність), гостра недостатність надниркових залоз, ДВЗ-синдром, тяжкі кровотечі, ГСН, міокардит, ендокардит, миготлива аритмія, різноманітні блокади серця, ННГМ, психоз, неспецифічна пневмонія, панкреатит, поліневрит та ін.

Навіть за тяжкого перебігу безжовтяничної форми лептоспірозу летальність становить не більше 0,6—1,0 %, тоді як при тяжкій жовтяничній формі вона сягає 40 %.

## ДІАГНОСТИКА

На етапі *клінічної діагностики* потрібно враховувати епідеміологічні дані (контакт із водою із непроточних і відкритих водойм, перебування у місцях поши-




**Мал. 49.** **Температурний лист хворого на безжовтяничну форму лептоспірозу з рецидивом**

рення гризунів, професійний чинник та ін.). Для ранньої клінічної діагностики лептоспірозу (у перші 4—5 днів) велике значення мають такі клінічні ознаки: раптовий початок із ознобом, висока гарячка, характерна міалгія, особливо литкових м'язів, поєднана патологія нирок і печінки, геморагічний синдром.

У загальному аналізі крові визначають тромбоцитопенію, помірну анемію, гіперлейкоцитоз із нейтрофільозом і зрушенням формули вліво, значне збільшення ШОЕ. У загальному аналізі сечі виявляють підвищений рівень білка, еритроцити, незначну лейкоцитурію, гіалінові, іноді зернисті й навіть воскоподібні циліндри, клітини ниркового епітелію. За рахунок уробіліну сеча набуває червоного (цегляного) кольору, унаслідок появи в ній непрямого білірубіну може бути коричневою. Залежно від вираженості жовтяниці випорожнення звичайного кольору чи знебарвлюються. У біохімічному аналізі крові підвищується рівень азотистих метаболітів (сечовини, креатиніну), а при жовтяничній формі — білірубіну за рахунок як прямого, так і непрямого, зростає активність АлАТ, АсАТ, ЛФ, знижується ПТІ. Результати ЕКГ, ЕхоКГ свідчать про ослаблення скоротливої здатності міокарда, гіподинамію, міокардіодистрофію, серцеву недостатність. Під час рентгенологічного дослідження інфільтрати виявляють у більшості хворих із кровохарканням; картина дуже нагадує відповідні зміни при ГРДС, коли на тлі вираженої щільності легеневої тканини або "снігової бурі" досить складно виявити справжню пневмонію й абсцедування легень. В окремих випадках рентгенологічні ознаки схожі на такі при інфільтративному і міліарному туберкульозі. У спинномозковій рідині визначають переважно лімфоцитарний плеоцитоз, нерідко з геморагічним компонентом.

*Специфічна діагностика.* У перші дні хвороби діагноз можна підтвердити виявленням лептоспір під час мікроскопії в темному полі; досліджують кров (узяту під час гарячки, краще з пальця або вушної часточки), сечу (із 6—7-го дня захворювання), спинномозкову рідину (за наявності ознак менінгіту). Також проводять мікроскопію цитратної крові або осаду сечі, одержаного центрифугуванням.

Більш доступним, високочутливим і специфічним є серологічний метод діагностики за допомогою РМАЛ із живими культурами лептоспір. Антитіла при лептоспірозі з'являються досить пізно, сягають максимального титру на 3-му тижні й пізніше. З метою ранньої діагностики рекомендують досліджувати сироватку крові, узяту в перші дні захворювання і через 5—7 днів. Навіть мінімальне наростання титру в динаміці, як правило, дає можливість підтвердити діагноз. При лептоспірозі достовірним вважається наростання титру в 4 рази і більше протягом хвороби. Виявлення сероконверсії у перші 10 днів хвороби прогностично несприятливе, оскільки свідчить про гіперреактивність організму.

Діагноз лептоспірозу не завжди вдається підтвердити серологічно, але це ще не дає підстав відмовитися від нього за наявності вагомих клініко-лабораторних і епідеміологічних даних. Приблизно у половини хворих із тих, яким у стаціонарі лептоспіроз було діагностовано лише клінічно, уперше вдається виявити протилептоспірозні антитіла в період реконвалесценції при подальшому диспансерному спостереженні. У померлих знаходять лептоспіри в нирках і печінці.

При лептоспірозі, спричиненому збудниками серогрупи Icterohaemorrhagiae, можна робити біологічну пробу — отриману в стерильних умовах кров хворого, сечу або спинномозкову рідину парентерально

вводять гвінейським свинкам, в яких за позитивного результату спостерігають жовтяницю і геморагії, а під час розтину виявляють лептоспіри в крові і внутрішніх органах.

Розроблено також ІФА для визначення в крові як антигенів лептоспір, так і окремих класів антитіл до них. За допомогою ПЛР можна виявити генетичний матеріал збудника. У розвинених країнах іноді проводять біопсію печінки з подальшим дослідженням біоптату в РІФ.

## ЛІКУВАННЯ

Обов'язковою є госпіталізація в інфекційне відділення, за потреби надання невідкладної допомоги — у реанімаційне відділення. Призначають ліжковий режим, відповідну дієту.

*Етіотропна терапія.* У стаціонарі відразу призначають бензилпеніцилін по 2 млн ОД 6 разів на добу внутрішньом'язово, за наявності менінгіту добова доза може становити 24 млн ОД. Залежно від клінічної ситуації препарат застосовують протягом 7—10 днів або до 2-го дня нормальної температури тіла. Пеніцилін вважається препаратом вибору через високу чутливість лептоспір до нього, а також відсутність побічних проявів з боку печінки і нирок. Можна призначати цефотаксим по 1 г 4 рази на добу внутрішньовенно, цефтріаксон по 1 г 2 рази на добу 7—10 днів.

При легкому перебігу можливим є застосування амоксициліну по 0,5—1 г 3 рази на добу протягом 5—7 днів, а також доксицикліну по 0,1 г 2 рази на добу протягом 5—7 днів усередину, але тільки за відсутності у хворого жовтяниці.

Одночасно проводять *патогенетичну терапію*, яка включає засоби, що поліпшують центральний і периферичний кровообіг, серцеву діяльність, забезпечують корекцію водно-електролітних, гемокоагуляційних зрушень, КОС. Широко застосовують ентеросорбенти останніх поколінь, інші детоксикаційні засоби: кристалоїдні та колоїдні розчини, форсований діурез (внутрішньовенне введення 40 % розчину глюкози, 15—20 % розчину манітолу в комбінації із салуретиками). За потреби проводять екстракорпоральну детоксикацію — гемодіаліз, плазмаферез, плазмо- і гемосорбцію, ультрафільтрацію крові. Гемодіаліз показаний при анурії та високому рівні калію в крові. За клінічними показаннями застосовують розчин альбуміну і свіжозаморожену плазму, призначають серцево-судинні, гемостатичні та інші препарати.

Якщо розвивається ДВЗ-синдром, лікування проводять залежно від його стадії: у стадії гіперкоагуляції внутрішньовенно вводять гепарин, фраксипарин чи еноксапарин, реополіглюкін, інгібітори протеаз, дипіридамол, пентоксифілін та ін. У стадії гіпокоагуляції введення гепарину не показане, призначають етамзилат до 4—8 мл, свіжу донорську кров, нативну або кріоплазму, кріопреципітат, тромбоцитарну масу; при гіпофібринолізі — амінокапронову кислоту, синтетичні антифібринолітики, інгібітори протеаз.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Неспецифічна профілактика.* Необхідні дератизаційні заходи, охорона джерел водопостачання і продуктів харчування від забруднення виділеннями гризунів, заборона вживання води з відкритих водойм; використання захисного одягу при роботі в несприятливих умовах, догляді за хворими тваринами; проведення ветеринарно-санітарних і меліоративних робіт.

В епідемічному осередку здійснюють заключну дезінфекцію (як при кишкових інфекціях), дератизацію; лабораторне дослідження (зокрема серологічне на лептоспіроз) хворих із гарячкою і тих, хто перехворів протягом останнього місяця. Продукти тваринного походження підлягають термічній обробці, воду слід кип'ятити.

Санітарно-освітня робота спрямована на ознайомлення населення з умовами зараження лептоспірозом, клінічними проявами хвороби, необхідністю швидкого звернення по медичну допомогу. Слід наголосити на небезпеці купання у непроточних водоймах, використання води відкритих водойм для пиття і господарських потреб.

*Специфічна профілактика.* За епідемічними показаннями дорослих і дітей віком понад 8 років щеплюють убитою полівалентною лептоспірозною вакциною підшкірно 2 рази з інтервалом 7—10 днів, ревакцинацію проводять через 1 рік, проте ефективність вакцинопрофілактики не доведена.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Лептоспіроз — гостра інфекційна хвороба із групи зоонозів, яка характеризується гарячкою, загальною інтоксикацією, ураженням нирок, печінки, серцево-судинної, нервової систем, геморагічним синдромом. Хвороба є одним із найпоширеніших зоонозів у світі, трапляється на всіх континентах, окрім Антарктиди.
- Збудники хвороби належать до геномовиду Leptospira interrogans, роду Leptospira. За антигенною структурою їх поділяють на понад 200 серологічних варіантів, об'єднаних у 25 серогруп. Основне значення в патології людини мають серогрупи Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa, Hebdomadis, Canicola, Pomona, Tarassovi. В Україні реєструють хвороби, спричинені збудниками 13 серогруп лептоспір. Патогенні лептоспіри утворюють екзотоксин і ферменти патогенності, а в разі їх загибелі вивільняється ендотоксин. Лептоспіри мають складну антигенну структуру, стійкі до низьких температур, добре виживають у вологому некислому середовищі.
- Резервуаром і джерелом лептоспір у природі є багато видів диких і свійських тварин, в яких інфекція може перебігати латентно або у формі захворювання різної тяжкості. Це гризуни (щури, миші, полівки, нутрії та ін.), свійські (велика рогата худоба, свині, собаки) і промислові (лисиці, песці) тварини, які виділяють лептоспір у навколишнє середовище із сечею. Основним носієм серогрупи Icterohaemorrhagiae в Україні є сірий пацюк, іноді хатня миша.

- Механізм передачі збудника — контактний, шляхи передачі — водний, аліментарний, рановий. Зараження відбувається при вживанні контамінованої води і продуктів харчування, під час купання, риболовлі, занять водним спортом у забруднених збудниками водоймах, при догляді за хворими тваринами, у разі випадкового потрапляння сечі хворої тварини на ушкоджену шкіру людини. Для проникнення лептоспір достатньо найменших порушень цілості шкіри чи слизових оболонок. Іноді інокуляція збудника відбувається через кон'юнктиву. Інфікування при вживанні забрудненої води або їжі здійснюється через незначні ушкодження слизової оболонки ротоглотки. Хвора людина майже не становить небезпеки для інших людей.
- Сприйнятливість висока, частіше хворіють чоловіки — підлітки і дорослі, переважно мешканці села. Важливу роль відіграє професійний чинник — зазвичай хворіють тваринники, ветеринари, фермери, мисливці, працівники м'ясокомбінатів, особи, які працюють на заболочених луках (заготівля сіна, торфу), меліоратори, косарі, шахтарі, робітники очисних споруд і каналізації, рибалки. Після перенесеної хвороби формується стійкий типоспецифічний імунітет.
- Лептоспіри потрапляють в організм через ушкоджену шкіру і слизові оболонки. Пройшовши без змін через лімфатичні судини й вузли, вони проникають у різні паренхіматозні органи, де розмножуються (інкубаційний період захворювання). У початковий період клінічних проявів відбувається масивна лептоспіремія — збудники осідають у різних органах і тканинах, де активно розмножуються. Характерними ознаками є універсальний капіляротоксикоз, ушкодження паренхіми з розвитком гепатиту, нефриту.
- На етапі клінічної діагностики потрібно враховувати епідеміологічні дані (контакт із водою із непроточних і відкритих водойм, перебування у місцях поширення гризунів, професійний чинник та ін.). Велике значення мають такі клінічні ознаки: раптовий початок із ознобом, висока гарячка, характерні міалгії, особливо литкових м'язів, поєднана патологія нирок і печінки, геморагічний синдром.
- Найбільш доступним, високочутливим і специфічним є серологічний метод діагностики за допомогою РМАЛ із живими культурами лептоспір. При лептоспірозі достовірним вважається наростання титру в 4 рази і більше в динаміці. У перші дні захворювання діагноз можна підтвердити виявленням лептоспір під час мікроскопії в темному полі. Розроблено також ІФА, ПЛР, у розвинених країнах іноді проводять біопсію печінки з подальшим дослідженням біоптату в РІФ.
- Пеніцилін вважається препаратом вибору через високу чутливість лептоспір до нього, а також відсутність побічних проявів з боку печінки і нирок, які часто уражуються при лептоспірозі. Можливе застосування деяких цефалоспоринів, при безжовтяничній формі — доксицикліну.
- Профілактику лептоспірозу здійснюють за допомогою неспецифічних протиепідемічних засобів. За епідемічними показаннями дорослих і дітей віком понад 8 років щеплюють убитою полівалентною лептоспірозною вакциною.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення лептоспірозу.
2. Яка сучасна актуальність захворювання?
3. Укажіть основні положення етіології лептоспірозу.
4. Опишіть епідеміологію захворювання.
5. Укажіть основні положення патогенезу лептоспірозу.
6. Дайте клінічну характеристику жовтяничної форми.
7. Дайте клінічну характеристику безжовтяничної форми.
8. Які ускладнення і наслідки можливі при лептоспірозі?
9. Укажіть критерії клініко-епідеміологічної і лабораторної діагностики лептоспірозу.
10. Назвіть методи специфічної сучасної діагностики лептоспірозу.
11. За допомогою яких препаратів проводять етіотропне і патогенетичне лікування?
12. Опишіть методи профілактики лептоспірозу і протиепідемічні заходи в ендемічних осередках.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудник лептоспірозу:**

A. Стійкий до кип'ятіння
B. Стійкий у вологому середовищі
C. Виділяє екзотоксин
D. Є грамнегативним
E. Належить до родини спірохет

**2. Який основний механізм передачі лептоспірозу?**

A. Фекально-оральний
B. Повітряно-краплинний
C. Трансмісивний
D. Контактний
E. Вертикальний

**3. Резервуаром патогенної лептоспіри є:**

A. Людина
B. Гризуни
C. Комахи
D. Ґрунт
E. Вода

**4. Хто найчастіше є носієм іктерогеморагічних лептоспір?**

A. Полівка
B. Сірий пацюк
C. Польова миша
D. Велика рогата худоба
E. Собака

**5. Лептоспіроз характеризується:**
A. Універсальним капіляротоксикозом
B. Нефритом
C. Жовтяницею
D. Остеомієлітом
E. Асептичним менінгітом

**6. Для клінічного перебігу типового лептоспірозу характерно:**
A. Гострий початок
B. Висока гарячка
C. Міалгії литкових м'язів
D. Поступовий початок
E. Ниркова недостатність

**7. Для загального аналізу крові в період розпалу захворювання не характерна наявність:**
A. Лейкоцитозу
B. Нейтрофільозу
C. Лімфоцитозу
D. Тромбоцитопенії
E. Збільшення ШОЕ

**8. На практиці специфічна діагностика лептоспірозу не включає:**
A. РМАЛ
B. ІФА
C. РТГА
D. Біологічну пробу
E. Бактеріологічний посів

**9. Який антибіотик є препаратом вибору при жовтяничній формі лептоспірозу?**
A. Левоміцетин
B. Амікацин
C. Доксициклін
D. Стрептоміцин
E. Пеніцилін

**10. Який метод лікування є основним при тяжкому перебігу ниркової недостатності?**
A. Гемосорбція
B. Гемодіаліз
C. Плазмосорбція
D. Плазмаферез
E. Ультрафільтрація крові

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — A; **2** — D; **3** — B; **4** — B; **5** — D; **6** — C; **7** — C; **8** — E; **9** — E; **10** — B.

# ГЕМОРАГІЧНА ГАРЯЧКА З НИРКОВИМ СИНДРОМОМ

Геморагічна гарячка з нирковим синдромом (основні син.: геморагічний нефрозонефрит, далекосхідна геморагічна гарячка, корейська геморагічна гарячка, епідемічна нефропатія) — гостра вірусна природно-осередкова хвороба, що характеризується гарячкою, загальною інтоксикацією, своєрідним ураженням нирок і розвитком тромбогеморагічного синдрому.

Геморагічну гарячку з нирковим синдромом нині реєструють у Японії, Південній і Північній Кореї, Китаї, Росії, Білорусі, Україні, країнах Прибалтики, Фінляндії, Швеції, Норвегії, Данії, Бельгії, Франції, Балканських країнах, США. У Росії показник захворюваності сягає близько 5 на 100 тис. населення. У Китаї щорічно реєструють до 250 тис. випадків цієї хвороби. В Україні подібні захворювання спостерігаються майже по всій території, але найбільша кількість припадає на північно- і південно-східні регіони. Тяжкість перебігу хвороби в Європі й Азії змінюється в широких межах (від легких до тяжких форм), що пов'язано з неоднорідністю популяції вірусів.

## ЕТІОЛОГІЯ

На сьогодні збудники геморагічної гарячки з нирковим синдромом належать до родини Bunyaviridae; їх виділено в окремий рід, який нині включає 23 види вірусів. Патогенними для людини є азійські (корейська геморагічна гарячка, спричинювана вірусами Hantaan і Seoul) і європейські віруси (епідемічна нефропатія, збудниками якої є віруси Puumala, Dobrava-Belgrade і Saaremaa). Представники цього роду — сферичні РНК-вмісні віруси. Вони інактивуються за температури 50 °С протягом 30 хв, більш стабільні за низьких температур (до 12 год при 0—4 °С), тривало зберігаються при –60 °С в інфікованих клітинах. Глікопротеїни G-1 і G-2, що входять до складу оболонки, сприяють проникненню вірусу в клітину і стимулюють розвиток в організмі реакцій вірусної нейтралізації і гемаглютинації. Окрім РНК-залежної РНК-полімерази віруси кодують ще нуклеокапсидний білок, що безпосередньо контактує з вірусним геномом. Цей білок натепер є єдиним антигеном, який безпосередньо використовують у практичній серологічній діагностиці хантавірусних захворювань.

Крім геморагічної гарячки з нирковим синдромом хантавіруси здатні зумовлювати у людини розвиток хантавірусного кардіопульмонального синдрому, що поширений в Америці. Вірус Sin Nombre призводить до тяжких і летальних наслідків цього синдрому, менш серйозні його епізоди спричиняють віруси Andes, Laguna Negra, Rio Mamore, Bayou, Black Creek Canal. Інші хантавіруси вважаються непатогенними для людини.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є різні дикі мишоподібні гризуни, зрідка щури. Вірулентність хантавірусів різна.

Найтяжчі захворювання спричиняє вірус Hantaan, що циркулює в природних осередках Далекого Сходу: в Японії, Китаї, Росії, на Корейському півострові; основне джерело вірусу — смугаста польова миша. На Корейському півострові виявляють випадки геморагічної гарячки з нирковим синдромом, спричиненої вірусом Seoul, джерелом якого є сірі та чорні пацюки. Наявність таких щурів у багатьох портових містах по всьому світу не виключає можливості розвитку геморагічної гарячки з нирковим синдромом. Декілька таких випадків було описано в США. За тяжкістю проявів вірус Seoul займає середню позицію між Hantaan і Puumala. Останній виявлено у Фінляндії, Швеції, Бельгії, Франції, Росії, Білорусі, Україні; джерело інфекції — руда європейська полівка. Він зумовлює доброякісний перебіг; таке захворювання раніше називали епідемічною нефропатією. Вірус Dobrava-Belgrade поширений у Балканських країнах: Болгарії, Македонії, Чорногорії, Сербії, Греції; його джерелом є жовтошия миша, за тяжкістю перебігу він трохи поступається вірусу Hantaan. Вірус Saaremaa виділений досить недавно, джерело інфекції — польова миша, ареал — країни Прибалтики, північні регіони Росії, Скандинавські країни; перебіг хвороби подібний до епідемічної нефропатії Puumala. У гризунів цю інфекцію виявляють у вигляді латентного вірусоносійства. Збудник виділяється з екскрементами. Передача інфекції між гризунами переважно здійснюється через дихальні шляхи.

Зараження людини відбувається контактним і повітряно-пиловим шляхами в разі вдихання сухих екскрементів інфікованих гризунів, потрапляння їх на ушкоджену шкіру та мікроушкодження слизових оболонок ока, носо- і ротоглотки, можливо — гортані й трахеї. Вірус може передаватися при безпосередньому контакті з гризунами (роботи із зоологічним матеріалом, укус щурів) або інфікованими об'єктами навколишнього середовища (хмиз, солома, сіно), контамінованими екскрементами мишоподібних гризунів. Допускається можливість зараження людини при вживанні контамінованих продуктів харчування, які не піддавали термічній обробці (капуста, морква та ін.). Передача інфекції від людини до людини не зафіксована.

Захворюваність характеризується вираженою сезонністю. Із січня по травень випадки хвороби майже не трапляються, що пов'язано з різким скороченням чисельності мишоподібних гризунів узимку, мінімальним пересуванням їх. Наприкінці травня захворюваність починає підвищуватися і сягає піку в червні—жовтні. Частіше хворіють чоловіки (70—90 % хворих) найбільш активного віку (від 16 до 50 років). До основних груп ризику належать робітники лісових господарств, лісоруби, лісники, жителі сільських лісових районів, дачники (захворювання останніх зумовлене початком весняних робіт на присадибних ділянках і забрудненням дачних будинків, які миші на час холодів заселяють). У дітей хвороба часто перебігає сприятливо, іноді навіть субклінічно. Після перенесеної хвороби формується тривалий імунітет, повторні випадки не описані. Існує перехресний імунітет між різними видами хантавірусів.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вхідними воротами інфекції є ушкоджена (навіть мінімально) слизова оболонка носа, очей, ротоглотки, рідше шкіра. На місці воріт інфекції змін не спостерігають. Патогенез значною мірою ще не з'ясований, але вважають, що імунні механізми відіграють важливу роль. Після зараження відзначають збільшення кількості цитокінів, калікреїн-кінінів, активацію системи комплементу і підвищення рівня ЦІК. Ці компоненти мають велике значення під час гарячкової і гіпотензивної стадій. Ушкодження ендотелію судин і порушення кровотоку є клінічно значущими особливостями захворювання.

Антитіла до нуклеокапсидного білка вірусу можна виявити в разі розвитку ГНН: що їх титр вищий, то більший ступінь ГНН. Активація Т-лімфоцитів відбувається дуже рано й асоціюється з абсолютним збільшенням кількості нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів, Т-супресорів. Кількість Т-хелперів не змінюється, що призводить до зниження співвідношення CD4+/CD8+. Вірус виділяють із В-лімфоцитів і моноцитів, але не з Т-лімфоцитів. Таким чином, Т-клітинна активація відповіді на інфекцію відбувається через активацію інших типів клітин, а не є наслідком прямого впливу вірусної інфекції. Продукція γ-інтерферону Т-клітинами може допомогти зменшити ризик прогресування ГНН.

Можливу роль ЦІК у патогенезі хвороби припускають через виявлення їх у сироватці крові, на поверхні еритроцитів і тромбоцитів, у ниркових клубочках і канальцях, у сечі. Стимулювання як класичного, так і альтернативного шляху активації системи комплементу доведено в патогенезі ГНН, що розвивається при цій геморагічній гарячці. При активації системи комплементу і тригерних медіаторів запалення, що вивільняються із тромбоцитів та інших клітин, ЦІК призводять до ушкодження судин, виникнення ДВЗ-синдрому з найбільшим тромботичним ураженням нирок, що слугує характерною ознакою хвороби. Є обгрунтовані припущення, що геморагічна гарячка з нирковим синдромом — насамперед алергійне захворювання. Це засвідчують рання поява специфічного IgE, утворення відповідних ЦІК, що містять саме цей імуноглобулін, а також ефективність протиалергійної терапії.

Патогномонічні морфологічні зміни найбільше виражені в нирках (ознаки геморагічного нефрозонефриту). Вони збільшені в розмірах, кіркова речовина значно підвищується над поверхнею розрізу, сірого забарвлення, з невеликими крововиливами. Мозкова речовина багряно-червоного забарвлення, із множинними крововиливами. Ниркові канальці різко розширені, у просвіті міститься велика кількість гіалінових і зернистих циліндрів.

Судинні розлади в легеневій тканині можуть стати причиною розвитку легеневого дистрес-синдрому і, як наслідок, некардіального набряку легень. Порушення кровопостачання серця можуть призвести до міолізу волокон, субендокардіальних крововиливів. У ЦНС найчутливішою до порушень є м'яка оболона головного мозку, але можливий і набряк

речовини мозку із вогнищами діапедезних крововиливів.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 геморагічна гарячка з нирковим синдромом має код А98.5; сюди включають як випадки тяжкої хвороби, спричиненої вірусом Хантаан, так і легші випадки епідемічної нефропатії, не відокремлюючи їх одне від одного в цій класифікації. У клінічній класифікації за ступенем тяжкості виділяють легкі, середньотяжкі й тяжкі форми. В основі такого поділу лежить вираженість ГНН і геморагічного синдрому. Хантавірусний кардіопульмональний синдром належить до іншого блоку інфекційних хвороб (J17.1*).

Тривалість інкубаційного періоду становить від 7 до 46 днів. Клінічні ознаки характеризуються класичною тріадою: гарячка, геморагічний синдром і ГНН. Протягом хвороби зазвичай виділяють такі стадії (або періоди): *початкова*, *гіпотензивна* (стадія ниркових і геморагічних проявів), *поліурична* і *реконвалесценції*. Іноді окремі стадії у деяких пацієнтів можуть не вирізнятися.

*Початкова стадія* триває від 1 до 3 днів і характеризується гострим початком, підвищенням температури тіла до 38—40 °С, яке іноді супроводжується ознобом. З'являються сильний головний біль, загальна слабість, сухість у роті, але ознак запалення верхніх дихальних шляхів немає; погіршується сон. При огляді хворих спостерігають гіперемію шкіри обличчя, шиї, верхніх відділів грудної клітки (симптом капюшона), що пов'язують із дією вірусу на вегетативну судинну іннервацію. Слизова оболонка ротоглотки гіперемована; на тлі гіперемії кон'юнктиви іноді можна спостерігати геморагічний висип і крововиливи. Хворих можуть турбувати своєрідні розлади зору: мерехтіння "мушок" перед очима, розпливчастість зображень, зниження гостроти зору, світлобоязнь. Деякі пацієнти відзначають навіть зміну забарвлення предметів, бачать їх ніби в червоному кольорі. З'являються біль у животі, незначна діарея, нудота, нечасте блювання. Можлива помірна брадикардія, деякі хворі скаржаться на тупий біль у попереку, позитивний симптом Пастернацького (перевіряти його слід обережно, тому що описано випадки розриву нирок після такого діагностичного прийому через їх значний набряк).

*Гіпотензивна стадія* розвивається, коли рівень тромбоцитів у крові знижується, що призводить до тахікардії, вираженої артеріальної гіпотензії і гіпоксемії. Ця стадія може тривати від кількох годин до 2 днів, іноді вона відсутня.

*Олігурична стадія* може починатися вже із 2-го дня хвороби в тяжких випадках, але частіше її ознаки спостерігають на 4—5-й день. Гарячка залишається на рівні 38—40 °С, може знижуватися на 7—8-й день, проте зниження її не супроводжується поліпшенням стану хворого (частіше він навіть погіршується). Найтиповішим проявом цієї стадії є наростання болю в попереку, якщо він був ще в початковий період, або його виникнення. Іноді біль настільки сильний, що хворі навіть не можуть лежати в ліжку. Відсутність попереково болю пізніше 5-го дня хвороби на тлі вираженої гарячки і симптомів інтоксикації дає змогу сумніватися в діагнозі геморагічної гарячки з нирковим синдромом. ГНН клінічно проявляється набряком обличчя, пастозністю. Олігурія у тяжких випадках може переходити в анурію. У більшості хворих через 1—2 дні після появи болю в попереку або виникає блювання до 6—8 разів на добу і більше, або просто наростають ті розлади з боку травного каналу, що були в початковій стадії. Крововиливи в очеревинну клітковину можуть стати причиною значного посилення болю в животі й псевдопозитивних ознак гострого живота. Артеріальна гіпотензія змінюється гіпертензією. Може збільшуватися печінка, але ознак ГПН немає.

Як правило, на 2-й день після виникнення ГНН з'являються геморагічні симптоми. ДВЗ-синдром різної вираженості розвивається лише в половини хворих із тяжким перебігом хвороби. Насамперед вираженішими стають ознаки ураження судин, що проявляються спочатку у вигляді різноманітних елементів висипу. Частіше це петехії або дрібноточковий висип, що виникає передусім у пахвових ямках і на бічних поверхнях грудної клітки. Петехії можуть групуватися у вигляді смуг. Дуже часто спостерігають підвищену ламкість судин, макрогематурію, синці в місцях ін'єкцій, іноді кишкові, носові кровотечі, крововиливи в склери, рідко — домішку крові у блювотних масах і мокротинні. Не характерні кровотечі з ясен і маткові кровотечі. Частота геморагічних проявів корелює з тяжкістю хвороби.

*Поліурична стадія* розвивається із 9—13-го дня хвороби. Припиняється блювання, поступово зникає біль у попереку й животі, нормалізуються сон і апетит, збільшується добова кількість сечі (до 3—5, іноді до 10—12 л за добу). У цей період слід ретельно стежити за станом хворого, щоб не допустити значного зневоднювання. Зберігаються слабість, сухість у роті.

Поступово (із 20—25-го дня) захворювання переходить у *стадію реконвалесценції*, яка може тривати аж до 4—6 міс. Концентраційна функція нирок відновлюється роками.

Зазвичай тяжко перебігають випадки ураження вірусами Hantaan і Dobrava-Belgrade, однак і в цьому разі можна спостерігати легкі форми. Seoul спричинює переважно середньотяжкі варіанти перебігу, хоча описані й тяжкі форми. А от при ураженні вірусами Puumala і Saaremaa тяжкі форми майже не виникають, хоча невиражена ГНН спостерігається.

## УСКЛАДНЕННЯ

Розвиваються азотемічна уремія, розриви нирки, еклампсія, гостра судинна недостатність, набряк легень, вогнищеві пневмонії, енцефалопатія. Летальність сягає 15 %, переважно при ураженнях, спричинених вірусом Hantaan.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії:*

- перебування в ендемічних осередках, сезонність;
- гострий початок, поєднання гарячки, загальної інтоксикації, розладів зору, ураження нирок і геморагічного синдрому.

У загальному аналізі крові визначають тромбоцитопенію, помірний лейкоцитоз, зростання кількості плазматичних клітин, збільшення ШОЕ. У загальному аналізі сечі значно підвищується концентрація білка (аж до 60 г/л за добу), на початку олігуричної стадії може виникати мікрогематурія; в осаді виявляють гіалінові, зернисті, еритроцитні циліндри, іноді — характерні довгі грубі ("фібринові") циліндри Дунаєвського, а також вакуолізовані клітини ниркового епітелію (клітини Дунаєвського).

Тоді ж у крові зростає рівень залишкового азоту, підвищується концентрація сечовини і креатиніну, знижується рівень загального білка, наявні гіпонатріємія і гіперкаліємія, помірно підвищується активність АлАТ і АсАТ. Найвираженішу азотемію спостерігають до 10-го дня хвороби. У цю стадію збільшуються час кровотечі, тромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час. Можуть визначатися продукти деградації фібриногену. Нормалізація рівня залишкового азоту в крові відбувається через 2—3 тиж.

Під час УЗД виявляють значне збільшення розмірів нирок і стовщення їх паренхіми зі зниженням ехогеності й помітною деградацією структури.

*Специфічна діагностика.* Вірусологічне виділення вірусу в широкій практиці не проводять. Виявити вірус у крові можна методом ІХА і ПЛР. Підтвердити діагноз допомагає визначення антитіл класу IgM за допомогою ІФА вже на ранніх стадіях хвороби або 4-разового (і вище) наростання титрів у РІАГА.

## ЛІКУВАННЯ

Етіотропну терапію натепер не розроблено. Є дані щодо ефективності в окремих випадках рибавірину. Рекомендують ліжковий режим тривалістю від 1 тиж. (при легкій формі) до 3—4 тиж. (при тяжкій формі). При олігурії призначають дієту з обмеженням натрію, калію і рідини.

Проводять корекцію водно-електролітного балансу збалансованими розчинами зі зменшеною кількістю калію ("Дисоль", розчин Рінгера). Призначають антигістамінні препарати, враховуючи алергійний характер уражень; також коротким курсом уводять преднізолон. Для виведення надмірної кількості ЦІК показаний плазмаферез. З метою усунути артеріальну гіпотензію застосовують допамін внутрішньовенно краплинно повільно, не перевищуючи дозу 20 мкг/кг за 1 хв, щоб не спричинити спазм ниркових судин. У нижчих дозах допамін не впливає на нирковий кровотік.

За наявності анурії ще до виникнення вираженого геморагічного синдрому якнайшвидше проводять екстракорпоральний гемодіаліз, особливо в разі клінічно значущої гіперкаліємії. При тяжкому перебігу показане пропорційне лікування колоїдами (1 : 2 відносно кристалоїдів). Зазвичай внутрішньовенно вводять альбумін. Антигіпертензивні та вазоактивні препарати, колоїди, сечогінні засоби можуть бути доцільними для контролю артеріальної гіпертензії, що часто виникає в олігуричну стадію, для лікування гіповолемічного шоку або поліпшення діурезу відповідно. Для усунення артеріальної гіпертензії рекомендують атенолол чи каптоприл у звичайних терапевтичних дозах. Петльові діуретики посилюють виведення рідини, що, у свою чергу, гальмує виведення натрію і хлору у висхідній петлі Генле і дистальних ниркових канальцях. Для зменшення набряків, боротьби із затримкою рідини в олігуричну стадію, а також із набряком легень застосовують фуросемід (або торасемід) внутрішньовенно кожні 6—8 год по 0,02—0,04 г до появи вираженого діурезу. Якщо протягом доби діурез при таких дозах діуретиків не відновлюється, негайно слід провести гемодіаліз.

Через загрозу виникнення шлунково-кишкових кровотеч призначають блокатори $H_2$-рецепторів гістаміну або інгібітори протонної помпи. У разі наростання проявів геморагічного синдрому застосовують контрикал внутрішньовенно по 50 000—100 000 ОД упродовж 3 днів. За наявності кровотеч уводять еритроцитарну масу, свіжозаморожену плазму, кріопреципітат та інші засоби.

При великих втратах рідини у поліуричну стадію потрібне адекватне поповнення ОЦК, призначення антигістамінних препаратів. У разі розвитку ДВЗ-синдрому, але за відсутності кровотечі доцільне внутрішньовенне введення гепарину (краплинно із 20 % розчином глюкози) у дозі від 10 000 до 60 000 ОД на добу під контролем системи згортання крові.

Виписування зі стаціонару проводять після зникнення клінічних проявів хвороби і нормалізації лабораторних показників (поліурія не є протипоказанням для виписування).

## ПРОФІЛАКТИКА

*Специфічну профілактику* до кінця не розроблено, хоча існують певні вакцини проти вірусу Hantaan.

*Неспецифічна профілактика* передбачає знищення гризунів в осередку хвороби і захист людей від контакту з гризунами або предметами, забрудненими їхніми виділеннями. У населених пунктах, розташованих поблизу лісу, необхідно зберігати продукти на складах, захищених від гризунів. Територію біля житла слід звільняти від чагарників, бур'яну. При розміщенні в літніх таборах, туристичних базах обирати місця, не заселені гризунами, вільні від чагарників і бур'яну. Сміттєві ями в цих випадках розміщують не менше ніж на 100 м від наметів.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Геморагічна гарячка з нирковим синдромом — гостра вірусна природно-осередкова хвороба, що характеризується гарячкою, загальною інтоксикацією, своєрідним ураженням нирок і розвитком тромбогеморагічного синдрому.
- Геморагічну гарячку з нирковим синдромом нині реєструють у Японії, Південній і Північній Кореї, Китаї, Росії, Білорусі, Україні, країнах Прибалтики, Фінляндії, Швеції, Норвегії, Данії, Бельгії, Франції, Балканських країнах, США.
- Збудники геморагічної гарячки з нирковим синдромом належать до родини Bunyaviridae; їх виділено в окремий рід хантавірусів. Патогенними для людини є азійські (Hantaan і Seoul) і європейські (Puumala, Dobrava-Belgrade і Saaremaa) віруси.

- Джерело інфекції — дикі мишоподібні гризуни, зрідка пацюки. Зараження відбувається контактним шляхом. У навколишнє середовище збудник виділяється із випорожненнями і сечею. Передача вірусів людині можлива повітряно-пиловим й аліментарним шляхами.
- Наприкінці травня захворюваність починає підвищуватися і сягає піку в червні—жовтні. Частіше хворіють чоловіки найбільш активного віку. До основних груп ризику належать робітники лісових господарств, лісоруби, лісники, жителі сільських лісових районів, дачники. Після перенесеної хвороби формується тривалий імунітет. Існує перехресний імунітет між різними видами хантавірусів.
- Вхідними воротами інфекції є ушкоджена (навіть мінімально) слизова оболонка носа, очей, ротоглотки, можливо — гортані й трахеї, рідше шкіра. Основна роль у патогенезі належить ЦІК і гіперпродукції IgE. Найхарактернішими проявами вважають розвиток геморагічних уражень та нефрозонефриту.
- До клінічних проявів захворювання належать гарячка, загальна інтоксикація, ГНН і тромбогеморагічний синдром.
- У перебігу хвороби виділяють такі клінічні стадії: початкову, гіпотензивну, олігуричну (період ниркових і геморагічних проявів), поліуричну і стадію реконвалесценції.
- Характерними проявами вважають симптом капюшона, петехіальний висип, що виникає насамперед у пахвових ямках і на бічних поверхнях грудної клітки, своєрідні розлади зору, наростання геморагічних симптомів на 2-у добу після розвитку захворювання, наявність високої протеїнурії, особливих клітин і циліндрів Дунаєвського в осаді сечі, змін під час УЗД нирок.
- Застосовують переважно патогенетичну терапію (антигістамінні препарати, корекція зневоднювання, артеріальної гіпотензії чи гіпертензії, усунення геморагічного синдрому, гепарин, екстракорпоральні методи детоксикації).
- Для профілактики захворювання проводять дератизацію в природних осередках, захищають людей від контакту з гризунами і предметами (продуктами), забрудненими їхніми виділеннями.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте характеристику уражень, спричинених хантавірусами.
2. Які актуальність і сучасне поширення геморагічної гарячки з нирковим синдромом?
3. Які віруси спричинюють геморагічну гарячку з нирковим синдромом, їх відмінності в тяжкості перебігу хвороби?
4. Назвіть джерела інфекції при геморагічній гарячці з нирковим синдромом.
5. Які шляхи передачі вірусів людині?
6. Опишіть основні напрями патогенезу геморагічної гарячки з нирковим синдромом.
7. Назвіть клінічні періоди перебігу захворювання, дайте їх характеристику.
8. Які клінічні критерії діагностики геморагічної гарячки з нирковим синдромом?
9. Перерахуйте загальні лабораторні, інструментальні та специфічні методи дослідження при цьому захворюванні.
10. Укажіть принципи лікування хворих на геморагічну гарячку з нирковим синдромом.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудники геморагічної гарячки з нирковим синдромом належать до:**

   A. Бактерій

   B. Пріонів

   C. Грибків

   D. Вірусів

   E. Рикетсій

2. **Хто є джерелом інфекції при геморагічній гарячці з нирковим синдромом?**

   A. Людина

   B. Велика рогата худоба

   C. Птахи

   D. Плазуни

   E. Мишоподібні гризуни

3. **Який із хантавірусів спричинює найтяжчі випадки захворювання?**

   A. Puumala

   B. Saaremaa

   C. Hantaan

   D. Seoul

   E. Sin Nombre

4. **Який механізм передачі збудника людині?**

   A. Фекально-оральний

   B. Трансмісивний

   C. Повітряно-краплинний

   D. Контактний

   E. Вертикальний

5. **Який симптом є характерним у початковій стадії геморагічної гарячки з нирковим синдромом?**

   A. Симптом Курвуазьє

   B. Симптом капюшона

   C. Симптом шкарпеток і рукавичок

   D. Симптом Падалки

   E. Ригідність потиличних м'язів

6. **Якої стадії не існує в перебігу захворювання?**
   A. Олігуричної
   B. Поліуричної
   C. Початкової
   D. Гіпотензивної
   E. Печінкової недостатності
7. **На яких ділянках з'являються перші елементи висипу?**
   A. На обличчі
   B. На стопах
   C. Навколо пупка
   D. У пахвових ямках
   E. У ділянці попереку
8. **Які кровотечі не характерні для геморагічної гарячки з нирковим синдромом?**
   A. З ясен
   B. Шлункові
   C. Кишкові
   D. Носові
   E. У склеру
9. **Характерним діагностичним критерієм геморагічної гарячки з нирковим синдромом є:**
   A. Тромбоцитопенія
   B. Лейкопенія
   C. Еритроцитоз
   D. Еозинофілія
   E. Зменшення розмірів нирок під час УЗД
10. **Який із препаратів необхідно призначити при тяжкому перебігу захворювання?**
    A. Інтерферон
    B. Аміксин
    C. Преднізолон
    D. Цефтріаксон
    E. Ацетилсаліцилову кислоту

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — D; **2** — E; **3** — C; **4** — D; **5** — B; **6** — E; **7** — D; **8** — A; **9** — A; **10** — C.

# ПРАВЕЦЬ

Правець (лат. *tetanus*, від грец. *tetanos* — розтягнутий) — гостра інфекційна хвороба із групи сапрозоонозів, спричинювана анаеробним мікроорганізмом Clostridium tetani, яка характеризується ураженням нервової системи і проявляється періодичними генералізованими клонічними судомами на тлі постійного тонічного напруження скелетних м'язів.

Правець завжди був проблемою ранової інфекції у період війн. У Першу світову війну захворюваність на правець сягала 23 на 1000 поранених, тому розроблення заходів профілактики цієї хвороби стало найважливішим завданням. Протиправцева вакцина (анатоксин або токсоїд) була вперше розроблена П. Дескомбі в 1924—1927 рр., удосконалена Г. Рамоном у 1937 р. і з того часу широко використовується для профілактики правця. Після введення анатоксину тваринам були отримані гіперімунні гомологічні сироватки, які стали використовувати для лікування захворілих людей. Згодом унаслідок імунізації донорів отримали і гетерологічні імуноглобуліни.

Правець і нині залишається серйозною медичною та соціальною проблемою, оскільки характеризується повсюдним поширенням, переважним ураженням осіб похилого віку і маленьких дітей, украй тяжким перебігом з високою летальністю. Щорічно у світі на цю недугу хворіють (переважно в країнах із недостатньо розвиненими економічною та медичною системами) близько 4 млн осіб і помирають майже 1 млн (50 % померлих — немовлята, 15 % — породіллі). Між тим, згідно з визначенням ВООЗ, хвороба належить до числа "керованих інфекцій", яким можна запобігти за допомогою вакцинації.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник правця — Clostridium tetani — нині належить до роду Clostridium, родини Clostridiaceae. Це велика тонка грампозитивна паличка, рухлива за рахунок перитрихіально розміщених джгутиків. Належить до облігатних анаеробів, $O_2$ для них є дуже токсичним. Має груповий соматичний О-антиген і типоспецифічний джгутиковий Н-антиген, за яким розрізняють 10 серотипів. За наявності $O_2$ і температури не нижче ніж 4 °С утворює спори. Спори витримують нагрівання до 90 °С протягом 2 год, при кип'ятінні гинуть лише через 1—3 год, у сухому стані витримують нагрівання до 150 °С, автоклавування знешкоджує спори за температури 120 °С протягом 30 хв, у солоній морській воді живуть до 6 міс. У випорожненнях тварин, ґрунті, на різних предметах зберігаються понад 10 років. Звичайні дезінфекційні засоби знешкоджують їх лише за 10—12 год.

За температури не менше ніж 37 °С, достатньої вологості й відсутності $O_2$ спори проростають у вегетативні форми. Важливою особливістю цих форм є здатність виробляти екзотоксин, який являє собою білок. Він складається з таких фрагментів:

1) тетаноспазмін — найагресивніша фракція токсину, що складається з двох ланцюгів. Важкий ланцюг уражує рухові аксони ЦНС, симпатичну частину нервової системи, ретикулярну формацію. Легкий ланцюг посилює секрецію ацетилхоліну в нервово-м'язових синапсах і може зумовлювати гемоліз еритроцитів;

2) тетанолізин — спричиняє гемоліз еритроцитів, а також має кардіотоксичні властивості, хоча його основна функція ще не виявлена.

Правцевий екзотоксин нестійкий, швидко інактивується при нагріванні, під впливом сонячних променів, лужного середовища. Він є однією із найсильніших бактерійних отрут, яка за силою дії поступається

лише ботулотоксину. Смертельною дозою для людини вважається 150 нг.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Хвороба належить до сапронозів. Збудник правця є убіквітарним мікроорганізмом, який значно поширений у природі. Джерело інфекції — травоїдні тварини і людина, у кишках яких живе і розмножується паличка правця. Разом із випорожненнями збудник потрапляє у ґрунт. Особливим середовищем для нього є певні ґрунти, в яких проходять процеси гниття. Це чорноземи, парники, городи, в які вносять природні добрива, земля на тваринницьких фермах. Інфікування тварин відбувається при поїданні трави, забрудненої ґрунтом, в якому містяться спори палички правця. У кишках тварин і людини із спор утворюються вегетативні форми. Вони можуть навіть виділяти токсин, який не проникає в кров і тому не виявляє патогенних властивостей, крім того, швидко руйнується під дією травних ферментів. У разі потрапляння із випорожненнями у ґрунт вегетативні форми знову перетворюються на спори.

Однак натепер є все більше причин включити правець до групи сапрозоонозів, тому що загибель хворої тварини у природних умовах призводить до сильного гниття і значного розмноження вегетативних форм, після чого вони перетворюються на спори і зберігаються в ґрунті.

Механізм зараження людини — контактний, рановий. Найчастіше захворювання розвивається у разі потрапляння спор або вегетативних форм у забруднену землею рану. Провокувальним чинником є ходіння босоніж ("хвороба босих ніг"). Захворювання може виникати і при травмах, що супроводжуються ушкодженням шкіри, без контакту з ґрунтом (уколи колючками, подряпини, укуси диких і домашніх тварин, побутові травми), тому що спори потрапляють на дерева, кущі, одяг, можуть бути в пащі тварин. Зараження також можливе при забруднених опіках, обмороженнях, електротравмах, під час кримінальних абортів, пологів в асептичних умовах, операцій на товстій кишці, видалення сторонніх тіл тощо. Безпосередньо від хворої людини або тварини правець не передається. Спори іноді можуть потрапляти в рани і не перетворюватися на вегетативні форми через несприятливі умови, тривалий час зберігатися в рубцевій тканині й активуватися за певних сприятливих для них умов (операція в цій ділянці, нагноєння). Тоді йдеться про так званий криптогенний правець.

Сприйнятливість до правця висока. До групи ризику входять сільські жителі. Спорадичні випадки захворювання реєструють протягом року. Зростання захворюваності в Україні спостерігають у період підвищеної сільськогосподарської активності — квітень—жовтень. На правець особливо часто хворіють споживачі ін'єкційних наркотиків; можливо, це відбувається тому, що кустарні опіати, героїн можуть містити спори, а ще героїн нерідко змішують із хініном, який, різко знижуючи відновний потенціал у місці ін'єкції, сприяє росту збудника. Особливу групу ризику в деяких географічних регіонах Африки та Азії становлять породіллі й новонароджені через відсутність належних гігієнічних умов під час пологів і в неонатальний період. Наприклад, за існуючими у Центральній Африці забобонами пуповину перерізають камінцями, кістками та іншими предметами, що забруднені спорами правцевого мікроба. Більшість матерів у таких регіонах не щеплені, тому малюки не захищені від правця.

Після перенесеної хвороби імунітет не формується внаслідок слабкості антигенного подразнення.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вхідними воротами для збудника правця є ушкоджена шкіра, рідше слизові оболонки. Особливо небезпечними є рани, в яких створюються анаеробні умови — колоті, із глибокими карманами і некротичними тканинами. Небезпечні також інфіковані рани, бо в цьому разі виникає симбіоз клостридій з активно поглинаючими $O_2$ гнильними бактеріями. В умовах анаеробіозу зі спор проростають вегетативні форми, які розмножуються і виділяють екзотоксин. Збудник правця за межі рани не виходить, окрім рідкісних випадків при кримінальних абортах. Екзотоксин поширюється в організмі через кровоносну, лімфатичну систему і за ходом нервових волокон, досягає спинного і довгастого мозку, ретикулярної формації, де спричиняє блокаду вставних нейронів полісинаптичних рефлекторних дуг, усуваючи їхній гальмівний вплив на мотонейрони. У нормі вставні нейрони блокують надлишкові нервові імпульси, які надходять із кори великого мозку на периферію, до м'язів. Унаслідок паралічу вставних нейронів потік імпульсів стає некерованим, постійним, що призводить до тонічного напруження м'язів, властивого правцю. Через руйнування токсином холінестерази підвищується вміст ацетилхоліну в нервових волокнах, що також посилює проведення нервових імпульсів. Ураження ретикулярної формації зумовлює відсутність контролю за рефлекторною діяльністю спинного мозку, що робить потік імпульсів, які направляються на периферію, ще більше некоординованим. Це сприяє виникненню генералізованих клонічних судом у відповідь на будь-яке неспецифічне подразнення ЦНС (звукове, тактильне, світлове, смакове). Уражуються ядра блукаючого нерва, дихальний та судинно-руховий центри. Значне підвищення активності симпатичної частини нервової системи призводить до артеріальної гіпертензії, тахікардії, аритмії. Судомний синдром спричинює розвиток метаболічного ацидозу, гіпертермії, посилює порушення функцій дихання і кровообігу. Як правило, ураження нервової системи при цьому захворюванні мають низхідний характер. Ураження серця може бути зумовлене безпосередньою дією екзотоксину на кардіоміоцити (розвиток токсичного міокардиту) та провідну систему серця. До причин смерті належать асфіксія, параліч серцевої діяльності або дихання і розвиток гнійно-септичних ускладнень (пневмонія, сепсис внаслідок пролежнів).

Патоморфологічні зміни в організмі виникають переважно унаслідок підвищеного функціонального навантаження під час судом. У скелетних м'язах виявляють коагуляційний некроз, який нерідко призводить до розриву м'язів з утворенням гематом.

Гістологічні зміни в ЦНС незначні (набряк, застійне повнокров'я мозку і його м'якої оболони, дрібні геморагії) і мають оборотний характер.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють:

A33 Правець новонародженого
A34 Акушерський правець
A35 Інші форми правця

Більшість лікарів вважає необхідним застосовувати *клінічну класифікацію*, згідно з якою вирізняють:

- генералізований правець;
- місцевий правець;
- головний правець;
- правець новонароджених.

*За тяжкістю перебігу* правець поділяють на:

- легкий;
- середньої тяжкості;
- тяжкий;
- украй тяжкий.

Інкубаційний період становить від 3 до 31 дня, у середньому 8—12 днів. Від тривалості інкубаційного періоду часто залежать тяжкість перебігу і прогноз захворювання: що він коротший, то тяжчий перебіг хвороби і вища летальність.

***Генералізований правець.*** Захворюванню можуть передувати незначні продромальні ознаки. Хворі скаржаться на загальну слабість, головний біль, дратівливість, пітливість, біль і посмикування м'язів у ділянці рани. Під час обстеження можна виявити підвищення сухожилкових рефлексів на боці ураження. Такі ранні симптоми відсутні при короткому інкубаційному періоді.

Найчастіше захворювання починається гостро. Першим характерним і дуже постійним симптомом правця є двобічний тризм — тонічне напруження жувальних м'язів, що утруднює відкривання рота. Майже одночасно розвиваються тонічні судоми мімічних м'язів, унаслідок чого обличчя набуває своєрідного вигляду — посмішки разом із плачем ("сардонічна посмішка"). При цьому рот розтягнутий, кути його опущені, лоб у зморшках, очні щілини звужені. Далі з'являється утруднене ковтання внаслідок скорочення м'язів горла (дисфагія). Наявність цих трьох симптомів зумовлює так звану ранню правцеву тріаду. Вона вважається патогномонічною для генералізованого правця; у такому поєднанні тризм, сардонічна посмішка та дисфагія не спостерігаються при жодній іншій хворобі (мал. 50). Згодом розвивається ригідність потиличних м'язів; надалі ригідність поширюється на інші групи м'язів у низхідному порядку — м'язи шиї, спини, живота, кінцівок.

Тонічне напруження переважно м'язів-розгиначів у тяжких випадках зумовлює вигнуте положення тіла із закинутою головою. Хворий лежить у ліжку на спині, торкаючись до його поверхні переважно потилицею, сідницями та п'ятами (опістотонус). Іноді хворий може опиратися лише на потилицю і п'яти (мал. 51). Із 2—3-го дня захворювання спостерігають напруження м'язів живота, яке супроводжується болем, особливо під час пальпації, що може бути помилково розцінено як гострий живіт. Сильний біль у м'язах унаслідок їх постійного тонічного напруження є



**Мал. 50.** **Тризм, сардонічна посмішка, ригідність потиличних м'язів при генералізованому правці**

одним із провідних симптомів хвороби. Якщо переважає напруження м'язів-згиначів, виникає вимушене положення тіла із нахиленим уперед тулубом — емпростотонус, а якщо скорочуються м'язи на одній половині тулуба, тіло згинається в один бік — розвивається плевростотонус.

Одночасно тонічне напруження поширюється на міжреберні м'язи і діафрагму, що призводить до появи поверхневого й частого дихання. Унаслідок тонічного напруження м'язів промежини утруднені сечовипускання і дефекація. Також уражуються переважно великі м'язи кінцівок. М'язи стоп, кистей, пальців кінцівок не напружені.

Для цього періоду хвороби характерні виражена пітливість, гіперсалівація. Язик сухий, хворого турбує спрага внаслідок значних втрат води з потом. Температура тіла фебрильна.

На тлі постійного гіпертонусу виникають загальні клонічні (тетанічні) судоми, які тривають від кількох секунд до 1 хв і повторюються кілька разів на добу. Далі вони стають частішими і тривалішими, повторюються кілька разів на годину і навіть щохвилини ("статус тетанікус"). Під час судом обличчя хворого синіє, набрякає, має страждальний вираз, вираженішим стає опістотонус, тіло вкривається краплями поту. Хворі стогнуть від болю. Через високу збудливість нервової системи судоми посилюються під впливом будь-якого подразника: у разі дотику, яскравого світла, шуму, потоку повітря. Надалі вони можуть узагалі виникати спонтанно.

Тяжкі напади судом дихальних м'язів, гортані, діафрагми можуть спричинити асфіксію і смерть.



**Мал. 51.** **Опістотонус при генералізованому правці.** З малюнка Ч. Белла (1809)

Спазм м'язів горла значно утруднює акт ковтання, що разом із тризмом призводить до голодування і посилює зневоднювання. Болісні судоми супроводжуються безсонням, при якому неефективні снодійні й наркотичні засоби. Постійний загальний гіпертонус, часті напади судом різко посилюють обмін речовин, супроводжуються гіпертермією (до 42 °С) і профузним потовиділенням. Свідомість залишається ясною протягом усього періоду захворювання, може потьмарюватися лише перед смертю. Зміни з боку органів кровообігу на початку хвороби характеризуються тахікардією на тлі гучних тонів серця, лабільним АТ (переважно підвищеним, особливо на тлі судом). У разі прогресування порушень у міокарді тони стають глухими, межі серця розширюються, можливий параліч серцевої діяльності.

Наростання судомної симптоматики відбувається протягом 3—4 днів, потім у наступні 5—7 днів вона зберігається на тому самому рівні й надалі поступово вщухає. Поліпшення стану хворого проявляється подовженням періодів між нападами, зменшенням тризму, а потім поступовим зменшенням і зникненням напруження м'язів нижніх кінцівок, спини, потилиці, плечового пояса і, урешті-решт, м'язів живота.

Тяжкість перебігу генералізованого правця визначається не тільки тривалістю інкубаційного періоду, а й швидкістю появи від початку хвороби генералізованих клонічних судом та їх частотою, висотою гарячки. Ураховують також наявність і характер ускладнень.

*Легкий перебіг* трапляється рідко. Тривалість інкубаційного періоду — не менше ніж 14 днів. Симптоми хвороби з'являються і наростають повільно протягом 5—6 днів. Тризм, сардонічна посмішка, опістотонус виражені помірно. Генералізовані судоми відсутні або спостерігаються рідко, короткочасні, розладів ковтання, дихання немає. Температура тіла нормальна або субфебрильна.

Для *перебігу середньої тяжкості* характерний коротший інкубаційний період (7—14 днів). Симптоми наростають протягом 3—4 діб. Спостерігають ті само ознаки, що й при легкому перебігу, але більше виражені. М'язовий тонус підвищений помірно, генералізовані судоми виникають кілька разів на добу, короткочасні. Температура тіла може сягати 38—38,5 °С. Тривалість захворювання — до 1,5—2 тиж.

При *тяжкому перебігу* правця інкубаційний період зазвичай триває менше тижня. Початок гострий, клінічна картина (до початку генералізованих судом) розгортається протягом 36—48 год; тахікардія виражена, судоми часті, нерідко з короткими інтервалами, можуть бути спонтанними, декілька разів виникають розлади дихання. Температура тіла сягає 39—40 °С, може бути і вищою.

При *вкрай тяжкому перебігу* інкубаційний період триває менше тижня. Хвороба розвивається блискавично, протягом 12—24 год, іноді з перших годин, супроводжується гіперпірексією, вираженою тахікардією, задишкою, частими судомами (кожні 3—5 хв), ціанозом, ризиком асфіксії.

Дуже тяжко перебігає акушерський правець, що розвивається після кримінальних абортів, пологів удома. Тяжкість перебігу зумовлена анаеробіозом у порожнині матки і нерідко приєднанням вторинної стафілококової інфекції, що призводить до розвитку сепсису, а також зумовлює активацію збудника. Зрідка при цьому варіанті генералізованого правця Cl. tetani виявляли й у крові хворої.

***Місцевий правець*** трапляється рідко, клінічні прояви здебільшого залежать від локалізації рани. Найлегший його перебіг спостерігають, якщо у хворого виникають біль і тонічне напруження м'язів у ділянці вхідних воріт; напруження посилюється під час пальпації і перкусії у цій зоні. Такі симптоми можуть зберігатися протягом тижнів і місяців. Місцевий правець зазвичай не прогресує; усі прояви його швидко зникають при своєчасному лікуванні й обробленні рани. Рідко можлива генералізація процесу.

***Головний правець.*** Своєрідний варіант його — *лицевий паралітичний правець Розе* — виникає при локалізації ранової поверхні в ділянці голови, шиї, обличчя. Розвивається парез або параліч лицевого нерва на боці ураження за периферичним типом. Тризм виникає пізніше, іноді його можна виявити лише при жуванні. Можливі судоми грудинно-ключично-соскоподібного м'яза, параліч м'язів очного яблука і повік, м'якого піднебіння на боці ураження. Спостерігають розлади мовлення, рідко — ковтання внаслідок спазму м'язів горла. При тяжкому перебігу виникає параліч блукаючого нерва, що супроводжується вираженою задишкою і тахікардією. Правець Розе може переходити у генералізовану форму.

Найтяжчим варіантом головного правця є *бульбарний правець Бруннера*, що виникає при пораненні в голову з ушкодженням речовини мозку. Інкубаційний період при цьому дуже короткий — до 3 днів. Хвороба перебігає з переважним ураженням і вираженим спазмом м'язів горла, голосової щілини, діафрагми і міжреберних м'язів. У таких випадках смерть можлива внаслідок паралічу дихання або серцевої діяльності. Цю форму правця слід вважати генералізованим процесом, що розвивається за низхідним типом.

Окремо виділяють ***правець новонароджених***. Інфекція проникає переважно через пуповину, рідко — через мацеровану шкіру або слизову оболонку. Інкубаційний період триває від 1—3 до 7 днів. Першою ознакою є зміна поведінки дитини. У зв'язку із тризмом вона стає неспокійною, постійно плаче, не може смоктати, стискає сосок яснами під час годування. Шкіра обличчя зморщена, рот розтягнутий, кути його опущені. М'язовий гіпертонус і тетанічні судоми часто проявляються у вигляді блефароспазму, тремору нижньої губи, підборіддя і язика. Поступово напруження поширюється на м'язи шиї, спини, живота, кінцівок. Дуже швидко приєднуються загальні судоми (іноді через 1—2 дні), на тлі яких з'являються гарячка, тахікардія, розлади дихання аж до асфіксії. Летальність при цій формі правця становить понад 90 %.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення поділяють на ранні та пізні. Ранні ускладнення виникають у період розпалу хвороби. Найчастіше це бронхіти і пневмонії. Гінекологічний правець може ускладнюватися сепсисом. Під час нападу судом іноді виникають розриви м'язів і сухо-

жилків, переломи кісток, хребта. Тривалі судоми дихальних м'язів, а також аспірація слини, слизу можуть призвести до розвитку асфіксії, ателектазу легень. Гіпоксія, що розвивається і посилюється внаслідок судом, зумовлює коронароспазм та інфаркт міокарда переважно в осіб похилого віку. Не виключена пряма дія правцевого токсину на міокард із розвитком міокардиту. Описані й такі ускладнення, як жирова емболія легеневої артерії при переломі трубчастих кісток, крововиливи в речовину мозку, ННГМ, внутрішньочерепні крововиливи з подальшим розвитком коматозного стану. На тлі судом і тяжких метаболічних розладів можуть розвиватися тромбози мозкових судин.

До пізніх ускладнень належать наслідки хвороби — тривала тахікардія й артеріальна гіпотензія, контрактура м'язів і суглобів, паралічі черепних нервів, деформація хребта.

Прогноз завжди сумнівний. Залежно від тяжкості перебігу летальність варіює від 10 до 70 % і вище. При легкому перебігу правця одужують майже всі хворі.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії.* Генералізовану форму правця діагностують на підставі комплексу таких даних: наявність в анамнезі поранення або травми, опіків, обморожень, оперативних втручань, пологів, аборту в позалікарняних умовах, а також інформації про попередню вакцинацію проти правця. Провідними симптомами клінічної діагностики є: наявність класичної ранньої тріади симптомів (тризм, сардонічна посмішка, дисфагія); постійне тонічне напруження м'язів, що не зникає навіть під час наркозу; тетанічні судоми, які виникають періодично на тлі тонічного напруження; збереження свідомості під час судом; гарячка, рясне потовиділення.

Місцевий правець слід запідозрити, якщо в ділянці рани у хворого виникають мимовільні болісні посмикування м'язів.

Як правило, діагноз правця є виключно клініко-епідеміологічним.

*Специфічну діагностику* зазвичай не проводять. В окремих нез'ясованих випадках застосовують бактеріологічні методи: збудника можна виявити у рані за допомогою бактеріоскопії і виділити при посіві на відповідні поживні середовища в анаеробних умовах (кров'яний агар, жовтковий агар, середовище Кітта — Тароцці, середовище Уїлсона — Блера), але не більше ніж у 1/3 хворих.

Для визначення екзотоксину в досліджуваному матеріалі інколи використовують біологічну пробу на білих мишах за типом реакції нейтралізації токсину. Визначення антитоксичних антитіл діагностичного значення не має, свідчить лише про щеплення в анамнезі, а наростання їх титру не відбувається у зв'язку з відсутністю імунної відповіді на дію екзотоксину.

## ЛІКУВАННЯ

Усі хворі на правець підлягають обов'язковій госпіталізації незалежно від тяжкості його перебігу. Доцільна госпіталізація у відділення реанімації або спеціалізовані центри, куди хворого доправляють медичним транспортом, обладнаним спеціальною апаратурою для керованого дихання та лікарськими засобами. Перед транспортуванням для запобігання судомам уводять протисудомні препарати.

Терапія правця комплексна (етіотропна, патогенетична, симптоматична) і включає такі заходи: протисудомне лікування, хірургічну обробку рани, нейтралізацію циркулюючого в крові токсину, антибактерійну терапію, підтримання життєво важливих функцій організму, усунення гарячки, ацидозу і зневоднення, профілактику та лікування ускладнень, правильний режим і догляд, повноцінне харчування.

Насамперед лікар повинен вирішити нагальне питання: чи потрібний міорелаксаційний наркоз із ШВЛ або достатнім буде введення протисудомних препаратів чи їх комбінацій. Призначення протисудомних препаратів є вкрай важливим попереднім заходом для проведення інших методів лікування та маніпуляцій, оскільки виконання останніх без такої підготовки може посилити тетанічні судоми з відповідними несприятливими наслідками. Для усунення судом хворому насамперед створюють відповідні умови — забезпечують повний спокій із виключенням усіх зовнішніх подразників. У разі легкого перебігу правця і середнього ступеня тяжкості призначають діазепам внутрішньом'язово або в клізмах по 0,005—0,01 мг кожні 3—4 год (або інші бензодіазепіни, які можна вводити парентерально і в клізмах, — гідазепам, феназепам). В Україні рекомендують застосовувати літичну (нейроплегічну) суміш, яка містить 2 мл 2 % розчину хлорпромазину[1], 1 мл 2 % розчину тримеперидину (промедол), 2 мл 1 % розчину дифенгідраміну[2] і 1 мл 0,05 % бутилскополаміну[3]. Уведення діазепаму чи інших бензодіазепінів і літичної суміші можна чергувати протягом доби. При місцевому правці без ризику генералізації процесу бензодіазепіни призначають у таблетках.

При тяжкому перебігу максимальне підвищення дози зазначених препаратів не завжди дає змогу досягти бажаного результату. У таких випадках для купірування і запобігання нападам судом застосовують антидеполяризувальні міорелаксанти, які, будучи антагоністами ацетилхоліну, блокують нервово-м'язову передачу. Їхню дію зазвичай доповнюють уведенням бензодіазепінів, антигістамінних препаратів. Можна використовувати і деполяризувальні міорелаксанти, однак тривале застосування їх можливе лише після переведення хворого на ШВЛ з інтубацією або трахеотомією тільки в реанімаційних відділеннях.

Виконують ретельну хірургічну обробку рани та її ревізію з попередньою місцевою анестезією й обколюванням ППС у дозі 1000—3000 МО. Це стосується також загоєних на момент захворювання невеликих ран, які треба розкрити.

З метою нейтралізації токсину, що циркулює в крові, хворому якомога раніше вводять гетерогенну

[1] Хлорпромазин — міжнародна непатентована назва (торгові назви: аміназин, торазин, ларгактил).

[2] Дифенгідрамін — міжнародна непатентована назва (торгові назви: димедрол, бенадрил, даедалон).

[3] Бутилскополамін — міжнародна непатентована назва (торгові назви: спазмобрю, бускопан).

кінську ППС (100 000—200 000 МО) внутрішньом'язово або внутрішньовенно з попередньою пробою на чутливість або гомологічний людський протиправцевий імуноглобулін. Кращим антитоксичним засобом вважається саме людський імуноглобулін, його лікувальна доза становить 900 МО. У разі якісної обробки рани, що унеможливлює потрапляння нових порцій токсину в кров, потреби в повторному введенні сироватки чи імуноглобуліну немає. Для створення активного антитоксичного імунітету надалі застосовують правцевий анатоксин внутрішньом'язово у дозі 0,5 мл триразово з інтервалом 3—5 днів.

На сьогодні ВООЗ рекомендує проводити антибактерійну терапію правця перш за все метронідазолом внутрішньовенно краплинно — по 1 г кожні 12 год або по 0,5 г кожні 6 год протягом 7—10 днів. Доведено, що цей препарат зменшує кількість збудників. Натепер пеніцилін, який широко призначався раніше, майже не використовують через можливе посилення спазму м'язів і необхідність дуже частого введення. Також можливе призначення доксицикліну внутрішньовенно 0,1 г 1 раз на добу впродовж 7—10 днів. Для запобігання вторинним мікробним ускладненням (пневмонія, сепсис) застосовують цефалоспорини 3—4-го покоління, респіраторні фторхінолони.

Для зниження АТ показаний 20 % розчин магнію сульфату по 5—20 мл внутрішньовенно краплинно кілька разів на день. При вираженій тахікардії призначають β-адреноблокатори, серцеві глікозиди. Корекцію гомеостазу проводять за загальними принципами інтенсивної терапії. Виражені метаболічні зміни (ацидоз), електролітний дисбаланс потребують призначення відповідних розчинів з урахуванням характеру і ступеня цих зрушень (лужні, полійонні розчини). При гарячці виникає необхідність зниження температури тіла — застосовують фізичні методи охолодження та жарознижувальні засоби. Крім того, хворому потрібно призначати харчування з розрахунку 3500—4000 калорій і не менше ніж 150 г білка на добу через зонд і внутрішньовенно за допомогою спеціальних харчових сумішей. Пероральне харчування при тяжкому перебігу правця через виражений тризм і напруження діафрагми можливе тільки рідкою їжею, невеликими порціями і дуже обережно, щоб не зумовити напад судом та асфіксію.

Хворий на правець повинен дотримуватися ліжкового режиму протягом не менше ніж 2 тиж. після припинення судом. Проводять профілактику пролежнів, догляд за ротовою порожниною. Виписують зі стаціонару після клінічного одужання.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Загальна профілактика* полягає у поширенні медичних знань щодо шляхів зараження правцем, запобіганні травматизму.

*Специфічна профілактика.* Основним заходом запобігання захворюванню на правець є активна імунізація, яку проводять планово згідно з Національним календарем щеплень, а також екстрено. Активну планову імунізацію здійснюють полівалентними вакцинами: адсорбованою кашлюково-дифтерійно-правцевою (АКДП) або адсорбованою дифтерійно-правцевою (АДП) вакциною, що містять правцевий анатоксин. Дітям віком понад 8 років і дорослим щеплення роблять анатоксином (АДП-М) — препаратом зі зменшеним умістом антигену. Календар щеплень розроблений ВООЗ, але в кожній країні він може мати свої особливості, а також змінюватися залежно від епідемічної ситуації. В Україні планову імунізацію АКДП-вакциною проводять дітям із 3-місячного віку по 0,5 мл триразово з інтервалом 30 днів. Ревакцинація показана у віці 18 міс., потім у 6, 14 і 18 років. Подальші планові ревакцинації дорослим проводять АДП-М з інтервалом 10 років від попереднього щеплення. Підліткам і дорослим, які раніше не щеплювалися або не мають даних щодо імунізації, проводять щеплення АДП-М триразово (інтервал між першим і другим щепленням становить 30—45 днів, а між другим і третім — 6—12 міс.).

На сьогодні однією з пріоритетних глобальних програм ВООЗ є ліквідація материнського і неонатального правця шляхом імунізації майбутніх матерів у загрозливих щодо цього захворювання регіонах, боротьба із забобонами, небезпечними традиціями, що призводять до зараження новонароджених і немовлят.

Екстрену специфічну профілактику проводять при загрозі розвитку правця (забруднені травми різного характеру з ушкодженням шкіри або слизових оболонок, обмороження, опіки II, III і IV ступенів, позалікарняні аборти та пологи, гангрена або некроз тканин, укуси тваринами, порушення цілості кишок), на травмпунктах лікарень. Рани при цьому піддають ретельній хірургічній обробці. Подальша тактика залежить від вакцинального статусу потерпілого або хворого і наявності документального підтвердження імунізації проти правця в минулому. Неімунізованим і дорослим особам, у яких немає такого документального підтвердження, здійснюють активно-пасивну імунізацію: внутрішньом'язово вводять 0,5—1,0 мл анатоксину, через 30 хв в іншу частину тіла — 3000 МО ППС або протиправцевий імуноглобулін у дозі 250 МО. Надалі активну імунізацію продовжують за звичайною схемою анатоксином. Особам, які були вакциновані планово, але не мають останньої ревакцинації за віком, уводять лише 0,5 мл анатоксину.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Правець — гостра інфекційна хвороба із групи сапрозоонозів, спричинювана анаеробним мікроорганізмом Clostridium tetani, яка характеризується ураженням нервової системи і проявляється періодичними генералізованими клонічними судомами на тлі постійного тонічного напруження скелетних м'язів.
- Правець є серйозною медичною та соціальною проблемою, оскільки характеризується повсюдним поширенням, переважним ураженням осіб похилого віку, породіль і маленьких дітей, украй тяжким перебігом із високою летальністю.
- Збудник правця — Clostridium tetani, анаероб, має спори та вегетативні форми, що виділяють екзотоксин із переважною дією на нервову систему.

- Збудник правця є убіквітарним мікроорганізмом. Механізм зараження людини — контактний, рановий. Найчастіше захворювання розвивається у разі потрапляння спор або вегетативних форм у забруднену землею рану, при травмах, що супроводжуються ушкодженням шкіри, без контакту із ґрунтом (уколи колючками, подряпини, укуси диких і домашніх тварин, побутові травми), при забруднених опіках, обмороженнях, електротравмах, під час кримінальних абортів, пологів в асептичних умовах, операцій на товстій кишці, видалення сторонніх тіл.
- Сприйнятливість до правця висока. До групи ризику входять сільські мешканці, споживачі ін'єкційних наркотиків, у деяких географічних регіонах Африки та Азії — породіллі й новонароджені. Після перенесеної хвороби імунітет не формується внаслідок слабкого антигенного подразнення.
- Екзотоксин поширюється в організмі трьома шляхами: через кровоносну, лімфатичну систему і за ходом нервових волокон, досягає спинного і довгастого мозку, ретикулярної формації, де блокує активність вставних нейронів полісинаптичних рефлекторних дуг, усуваючи їхній гальмівний вплив на мотонейрони, підвищує вміст ацетилхоліну в нервових волокнах.
- За клінічною класифікацією розрізняють генералізований, місцевий, головний правець і правець новонароджених. Генералізований правець починається з виникнення тонічних скорочень м'язів обличчя, потім шиї і поширюється на інші скелетні м'язи за низхідним типом. Тяжкість хвороби визначається коротким інкубаційним періодом, швидкою появою тетанічних судом від моменту початку хвороби, їх кількістю і тривалістю.
- Провідними клінічними критеріями діагностики є: наявність класичної ранньої тріади симптомів (тризм, сардонічна посмішка, дисфагія); постійне тонічне напруження м'язів, що не зникає навіть під час наркозу; тетанічні судоми, які виникають періодично на тлі тонічного напруження; збереження свідомості під час судом; гарячка; рясне потовиділення.
- Терапія правця комплексна і включає протисудомне лікування, хірургічну обробку рани, нейтралізацію циркулюючого в крові токсину, антибактерійну терапію, підтримання життєво важливих функцій організму, усунення гарячки, ацидозу і зневоднення, профілактику та лікування ускладнень, правильний режим і догляд, повноцінне харчування.
- Профілактика правця складається з планової та екстреної (у разі поранення) профілактики. Планову вакцинацію проводять протягом життя згідно з Національним календарем щеплень. Екстрена профілактика включає хірургічну обробку рани і введення пасивних та активних засобів специфічного захисту залежно від вакцинального статусу потерпілого.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення правця.
2. Яка сучасна актуальність хвороби?
3. Опишіть етіологію правця.
4. Дайте характеристику епідеміологічного ланцюга.
5. Опишіть патогенез правця.
6. Наведіть класифікацію, провідні клінічні прояви, критерії тяжкості перебігу захворювання.
7. Перерахуйте ускладнення правця.
8. Які клініко-епідеміологічні критерії діагностики правця?
9. Назвіть принципи лікування правця.
10. Назвіть методи специфічної профілактики правця — планової та екстреної.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. До якої групи інфекцій належить правець?**

A. Антропонози
B. Зоонози
C. Повільні інфекції
D. Ендогенні інфекції
E. Сапронози

**2. Який шлях зараження правцем?**

A. Проникнення вегетативних форм і спор у рану
B. Проникнення вегетативних форм і спор через кишки
C. Аерогенний шлях інфікування спорами
D. Потрапляння екзотоксину в травний канал
E. Гемотрансфузійний

**3. Збудник правця належить до:**

A. Рикетсій
B. Грибів
C. Бацил
D. Клостридій
E. Вірусів

**4. Який основний механізм, що визначає розвиток тонічного напруження скелетних м'язів при правці?**

A. Безпосередня дія екзотоксину на скелетні м'язи
B. Посилення аферентної імпульсації внаслідок подразнення токсином периферичних рецепторів
C. Дія токсину на центри чутливої сфери кори великого мозку
D. Розвиток метаболічного ацидозу
E. Параліч вставних нейронів полісинаптичних рефлекторних дуг спинного і довгастого мозку

**5. До ранніх симптомів генералізованого правця належать:**

A. Тризм

B. Знепритомнення

C. Ригідність потиличних м'язів

D. Клонічні судоми

E. Гарячка

**6. Що з перерахованого не є характерним для періоду розпалу правця?**

A. Опістотонус

B. Гіпотермія

C. Тризм

D. Тризм, судоми

E. Гіпертермія

**7. Насамперед хворому з генералізованим правцем треба:**

A. Увести сироватку

B. Призначити протисудомні препарати

C. Усунути ацидоз

D. Виконати хірургічну обробку рани

E. Увести антибіотики

**8. Який антибактерійний препарат нині рекомендується як препарат вибору при правці?**

A. Ампіцилін

B. Стрептоміцин

C. Левоміцетин

D. Метронідазол

E. Фуразолідон

**9. Основним методом підтвердження діагнозу правця є:**

A. Клініко-епідеміологічне дослідження

B. Посів крові

C. МРТ головного мозку

D. Серологічне дослідження

E. Електроміографія

**10. Екстрена профілактика правця при травмах, якщо відсутня документація щодо проведення щеплень потерпілому, має включати:**

A. Уведення ППС + уведення анатоксину

B. Хірургічну обробку рани

C. Уведення протиправцевого людського імуноглобуліну

D. Хірургічну обробку рани + уведення анатоксину

E. Хірургічну обробку рани + уведення протиправцевого людського імуноглобуліну + уведення анатоксину

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – E; **2** – A; **3** – D; **4** – E; **5** – A; **6** – B; **7** – B; **8** – D; **9** – A; **10** – E.

# СКАЗ

Сказ (гідрофобія) – гостра контактна зоонозна інфекційна хвороба, спричинювана нейротропним вірусом, яка характеризується розвитком своєрідного енцефаліту зі смертельним ураженням ЦНС.

У медичній літературі інших країн хвороба відома як рабіес, якщо вона розвивається у тварин, і гідрофобія, коли йдеться про захворювання людини. Назви походять від лат. *rabies* (похідне від санскритських слів *rabas* – буйство; *rabere* – марити) і *hydrophobia* – водобоязнь. Для означення роду, до якого належить вірус сказу, використовують назву Lyssavirus (від грец. *Lyssa* – ім'я богині безумства, люті й шаленства). Терміном "lyssaphobia" (боязнь сказу) називають істеричні реакції через страх захворіти на цю смертельну хворобу.

На сьогодні сказ зареєстровано у 150 країнах світу. Від нього щорічно помирають понад 55 тис. людей (у середньому 1 людина кожні 10 хв) і гинуть більше 1 млн тварин. В Африці й Азії спостерігають 95 % летальних наслідків. За даними ВООЗ, до 99 % смертей відбуваються після укусів собак. Близько 40 % жертв укусів імовірно скажених собак – діти віком до 15 років. Щорічно понад 15 млн осіб у світі отримують постконтактну профілактику для запобігання розвитку сказу. За оцінками ВООЗ, це дає змогу щорічно запобігти 327 тис. летальних наслідків хвороби. Також поставлено завдання до 2030 р. знизити смертність від сказу майже до нуля.

В Європі понад 30 років триває епізоотія сказу природного типу, основними джерелами якої є дикі м'ясоїдні тварини, насамперед лисиці. З кінця 1990-х років через високий рівень імунізації диких тварин у Західній і Центральній Європі епіцентр сказу перемістився на схід до Польщі, Хорватії, Росії, Білорусі, України, Латвії.

Останніми роками в Україні епізоотична ситуація значно погіршилася. Активні осередки сказу природного типу існують на всій території нашої держави, більшість із них реєструють у Чернігівській, Сумській, Полтавській, Харківській, Хмельницькій і Луганській областях. Підвищена захворюваність на сказ серед собак, котів і сільськогосподарських тварин передусім є показником епізоотичного неблагополуччя серед диких тварин. Ускладнює ситуацію збільшення в населених пунктах кількості безпритульних собак і котів, неповне охоплення профілактичними щепленнями домашніх тварин, порушення правил утримання їх власниками. Усе це є передумовою формування осередків сказу міського типу, що у свою чергу підвищує ризик виникнення й поширення цієї інфекції серед населення. Так, в Україні по медичну допомогу з приводу укусів тваринами щороку звертаються близько 110 тис. осіб, із них майже 20 тис. отримують антирабічні щеплення. Протягом останніх років реєструють поодинокі випадки захворювання на сказ у людей, зумовлені несвоєчасним зверненням потерпілих від укусів тваринами по медичну допомогу.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник сказу – вірус Neuroryctes rabici – належить до роду Lyssavirus, родини Rhabdoviridae.

Віріон має кулеподібну форму (один кінець заокруглений, інший — плоский, звідси й грецька назва *rhabdos* — стрижень), містить одноланцюгову РНК. Характерною особливістю морфології вірусу сказу є наявність глікопротеїнових шипів на ліпопротеїдній оболонці. Нуклеокапсид має РНК-полімеразу. Вірус містить 5 основних протеїнів:

1. Стабільний зовнішньооболонковий глікопротеїн G, який входить до складу шипів і складається із більше ніж 300 різних тримерів. Глікопротеїн G допомагає вірусу проникнути у клітину-мішень, індукує утворення вірусонейтралізувальних антитіл і визначає єдиний антигенний варіант вірусу.
2. Внутрішньооболонковий матричний протеїн (M).
3. Ядерний протеїн N, який стимулює утворення комплементзв'язувальних антитіл.
4. Внутрішній великий протеїн L — транскриптаза.
5. Внутрішній малий протеїн NS — фосфопротеїн.

Установлено цілковиту антигенну однорідність вірусів сказу, що дало змогу створити високоефективну рабічну вакцину.

Вірус сказу винятково тропний до нейронів головного і спинного мозку, а також тканини слинних залоз. Він здатний до активної реплікації в речовині мозку теплокровних тварин, саме тому внутрішньомозкове зараження мишей чи кролів донедавна використовували під час вірусологічних досліджень. Нині вірус зазвичай культивують у первинних і перевивних культурах клітин або на курячих ембріонах.

Відомі два варіанти вірусу: вуличний (дикий), що циркулює в природних умовах серед диких тварин, і фіксований, отриманий Л. Пастером. Фіксований вірус сказу після парентерального введення кролям спричиняє експериментальну хворобу із коротким (7-денним) інкубаційним періодом, має у 20—30 разів меншу інфікувальну дозу, не утворює тілець Негрі в мозку, не з'являється у слині; через збережену імуногенність його використовують для отримання антирабічних вакцин.

Вірус сказу нестійкий у навколишньому середовищі: інактивується під час нагрівання (кип'ятіння знищує його менше ніж за 2 хв), під дією УФО, спирту, звичайних дезінфекційних засобів. Однак, будучи замороженим, здатний зберігатися протягом декількох років.

До роду Lissavirus окрім вірусу сказу належать ще 10 видів, об'єднаних у 7 основних генотипів за філогенетичним походженням. Усі інші представники роду здатні спричиняти в людини хвороби з ураженням ЦНС, які іноді дуже нагадують симптоми класичного сказу. Для більшості цих вірусів основним джерелом є кажани.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом і резервуаром збудника сказу є дикі та свійські хижі тварини, що належать до класу ссавців. Розрізняють природні осередки сказу, які формують дикі тварини (вовки, лисиці, борсуки, єнотоподібні собаки, мангусти, миші, щури, кажани, їжаки, шакали, песці, скунси, у Центральній і Південній Америці — ще й кажани-вампіри), та антропургічні осередки, які підтримують собаки, коти, сільськогосподарські тварини. Найбільшу небезпеку становлять бродячі тварини. Тварини, для яких укус — інстинктивна реакція повсякденного життя (хижаки), є найнебезпечнішими щодо передачі інфекції представникам фауни, а також людині. Окремі дрібні ссавці (кажани, миші, щури та ін.) не мають виражених ознак хвороби і можуть виділяти вірус зі слиною протягом усього життя.

Механізм зараження — контактний, шлях передачі — рановий. Людина заражається під час укусу скаженою твариною або в разі потрапляння її слини на ушкоджену шкіру та/або слизові оболонки, рідше — при знятті шкури з трупів скажених тварин, особливо лисиць. У тварини слина стає контамінованою в останні 7—10 діб інкубаційного періоду і залишається такою протягом усієї хвороби. Доведено можливість аерогенного зараження (у лабораторних умовах, при відвідуванні печер, населених кажанами), коли вірус потрапляє через ушкоджені ділянки кон'юнктиви, слизових оболонок ротоглотки. Останніми роками описано окремі випадки ятрогенного контактного зараження унаслідок пересадки рогівки, нирок або печінки від померлих донорів, в яких сказ як причина смерті не був установлений.

Сказ спостерігається на всіх континентах, окрім Антарктиди. Хвороба не зареєстрована в деяких острівних державах: в Японії, Новій Зеландії, на Кіпрі й Мальті, а також у Скандинавських країнах (Норвегія, Швеція, Фінляндія) і на Іберійському півострові (Іспанія, Португалія). Природні осередки сказу були ліквідовані на островах Велика Британія, Ірландія, Ісландія.

Сприйнятливість до сказу загальна, але хворіють переважно сільські жителі; на міське населення припадає до 20—25 % випадків. Частіше хворіють чоловіки. Захворювання розвивається не в усіх осіб, укушених скаженою твариною, що залежить від локалізації, розмірів рани і дози вірусу. Так, потрапляння вірусу на кон'юнктиву очного яблука за відсутності негайних профілактичних заходів спричиняє захворювання майже у 100 % випадків, при укусах обличчя сказ виникає у 99 %, кисті — у 63 %, проксимальних відділів кінцівок — у 23 % осіб, тому складається помилкове враження, що окремі особи відносно резистентні до цієї інфекції. Загалом захворюють близько 15—30 % покусаних, але кожний захворілий помирає. Завдяки повсюдній вакцинації осіб, яким загрожує розвиток сказу, захворюваність продовжує знижуватися. Хвора на сказ людина є біологічним тупиком природного епідемічного процесу.

## ПАТОГЕНЕЗ

У результаті посттравматичного проникнення вірусу в м'язову і сполучну тканини відбувається його первинна реплікація в місці інокуляції (переважно клітини посмугованих м'язів), що зазвичай асоціюється з так званою вірусною латенцією, оскільки цей процес може затягуватися на кілька місяців. Набагато швидше вірус накопичується безпосередньо в периферичних нервах, що іннервують ушкоджену тканину, особливо при зараженні через кон'юнктиву, слизові оболонки. У цьому разі тривалість інкубаційного періоду суттєво скорочується (аж до 7 діб), якщо

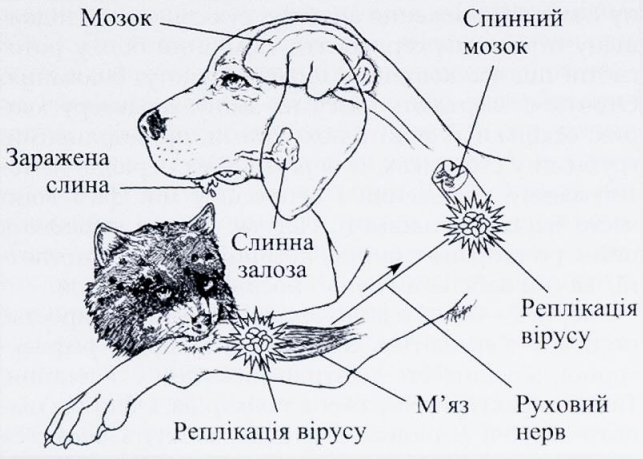
ушкоджена велика кількість нервових волокон і рецепторів. Передусім короткий інкубаційний період спостерігають при глибоких укусах максимально іннервованих ділянок тіла: голови, обличчя, шиї, пальців рук, геніталій. При ураженні ділянок, що слабо іннервуються, він може значно подовжуватися. Через можливість такого тривалого інкубаційного періоду (1 рік і навіть довше) і завжди фатальний наслідок сказу в людини його зараховують до групи так званих повільних інфекцій.

Важливо, що в період інкубації збудника захисні імунні реакції організму ще не спрацьовують. У місці первинного розмноження вірусу розвиваються дегенеративні зміни нервових рецепторів, що супроводжується гіперестезією в ділянці рани. Через свою нейротропність збудник проникає спочатку в перинервальну порожнину аферентних нервів, а потім по їх аксонах просувається зі швидкістю 12–24 мм на добу до моменту потрапляння у спинний ганглій. Його розмноження в гангліїї супроводжується появою болю або парестезії в місці інокуляції; це перші клінічні симптоми, на які хворі зазвичай не звертають особливої уваги. Із ганглія вірус сказу поширюється зі швидкістю 200–400 мм на добу в ЦНС доцентрово, де спричинює утворення вогнища запалення — енцефаліту, який швидко прогресує. Послідовність амінокислот глікопротеїну вірусу сказу аналогічна нейротоксину зміїної отрути, яка вибірково зв'язується з ацетилхоліновими рецепторами. Можливо, цим зумовлена і нейротропність вірусу сказу, а зв'язування його зі специфічними нейротрансмітерними рецепторами або іншими молекулами нейронів пояснює розвиток автоімунних реакцій і селективне ураження певних груп нейронів. Відбувається занесення віріонів у структури головного (сіра речовина, довгастий мозок, гіпокамп, мозочок, стінки III шлуночка, ядра черепних нервів) і спинного мозку (переважно його поперекова частина і симпатичні вузли).

Доцентровий нейрогенний шлях, без сумніву, є провідним, однак можливе гематогенне і лімфогенне поширення вірусу сказу в організмі. Ймовірно, лише цей процес індукує синтез антитіл проти вірусу сказу, тому їх можна виявити у крові й спинномозковій рідині тільки після появи перших симптомів хвороби. Однак за таких умов смерть хворого настає раніше, ніж титр вірусонейтралізувальних антитіл сягне захисного рівня.

Ураження нейронів відповідних структур призводить до підвищення рефлекторної збудливості, а відтак — до розвитку паралічів. Ураження ядер блукаючого, язико-глоткового і під'язикового нервів спричиняє дуже характерні для сказу судоми дихальних м'язів, м'язів горла і гортані: при намаганні ковтнути слину чи воду виникають украй болючі некоординовані скорочення м'язів. У свою чергу, це призводить до швидкого формування умовного рефлексу — будь-яке нагадування про воду асоціюються із сильним болем. Так формується "візитна картка" сказу — гідрофобія. Підвищена збудливість вегетативних центрів згодом зумовлює виникнення пароксизмальних скорочень м'язів горла на будь-які зовнішні подразники. До типової гідрофобії нерідко приєднується ще й аеро-, фото-, акустикофобія. Подразнення симпатичної частини нервової системи спричинює посилення слинотечі, пітливості й сльозотечі, а ураження блукаючого нерва — порушення діяльності ССС.

Із ЦНС (відцентрово) вірус по еферентних волокнах периферичних нервів поширюється в різні органи і тканини, накопичуючись передусім у слинних, сльозових залозах і рогівці (схема патогенезу представлена на мал. 52). Збудник проникає також у легені, надниркові залози, нирки, скелетні м'язи, підшлункову залозу, молочні залози (виділяється з молоком). Неможливість ковтання слини призводить до її сплювання, широкого розбризкування у період збудження під час нападів, що може за певних умов призвести до гіпотетичного зараження оточуючих.




**Мал. 52.** Міграція вірусу сказу від місця укусу в ЦНС

Згодом дегенеративне переродження периферичних рухових нейронів спричинює виникнення млявих парезів і паралічів, а запальний набряк мозку (прогресивний енцефаломієліт) зумовлює розвиток коми і неминучу смерть унаслідок зупинки дихання і/або ГСН.

У померлих передусім виявляють ураження головного і спинного мозку. Розмножуючись у нервовій тканині, вірус спричиняє в ній характерні зміни — набряк, крововиливи, дегенеративні та некротичні процеси. Гістологічна картина вказує на вогнищевий енцефаліт із проліферацією нейроглії, що утворює міліарні гранульоми (які іноді можуть спостерігатися й при інших хворобах) — "вузлики сказу". Максимальні зміни відбуваються в довгастому мозку, особливо в ділянці дна IV шлуночка. У пірамідному шарі гіпокампа, у секторі Зоммера і шарі Пуркіньє мозочка виявляють патогномонічні еозинофільні цитоплазматичні включення, які містять антигени збудника, тобто тільця Негрі.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 у класі I "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Вірусні інфекції ЦНС" під кодом A82 виділяють сказ. При цьому додатково вирізняють:

A82.0 Лісовий сказ
A82.1 Міський сказ
A82.9 Сказ, неуточнений

Тривалість інкубаційного періоду — від 7 днів до більше ніж 1 рік, у середньому 30—90 днів. Клінічно розрізняють типову та атипові форми сказу.

***Типова форма*** проходить три послідовні стадії: провісників, збудження, паралітичну. Перші ознаки хвороби у *стадію провісників* майже завжди з'являються на місці укусу. Рубець нерідко припухає, червоніє, стає болючим, свербить. Біль часто поширюється за ходом відповідних нервів, що іннервують м'язи поблизу рубця. Хворі відчувають безпричинний страх, тугу, тривогу, виникають підвищена чутливість до звукових і світлових подразників, незначне підвищення температури тіла. Порушується сон, турбують страхітливі сновидіння, пізніше — безсоння. Хворі неохоче вступають у контакт, скаржаться на загальну слабість, зниження апетиту, сухість у роті, підвищену пітливість, серцебиття, помірний біль у ротоглотці під час ковтання, іноді — нудоту, блювання. Оточуючі звертають увагу на зміну характеру хворих, оскільки ті стають похмурими, придирливими, грубими у стосунках, із чергуванням періодів немотивованого збудження і депресії; у цій фазі вони часто блукають насамоті. Під час огляду виявляють певне розширення зіниць, помірні зміни в ротоглотці, частий лабільний пульс, посилені тони серця.

Через 2—3 дні настає *стадія збудження*. Наростає неспокій, з'являються симптоми надмірної рефлекторної збудливості центрів дихання і ковтання. Також характерна виражена тахікардія. Обличчя ціанотичне, очі спрямовані в одну точку; з'являється екзофтальм, зіниці значно розширені. Хворого мучить спрага, але при спробі напитися раптово виникають украй болісні судоми м'язів глотки й гортані; подібні симптоми згодом зумовлюють навіть вигляд води, її дзюрчання, вербальне нагадування про неї (типова гідрофобія). У цей час спазмуються й дихальні м'язи, що утруднює дихання. Значно утруднений вдих, за участю всіх допоміжних м'язів, супроводжується своєрідним свистом або храпом, видих поверхневий і непомітний. Через кілька секунд спазми м'язів зникають і дихання відновлюється. Хворий скаржиться на те, що йому "не вистачає повітря", не може ковтати. Надалі спазми розвиваються все частіше і тривають довше (іноді до 1—2 хв), виникають не тільки від води, а й від руху повітря, передусім холодного (аерофобія), яскравого світла (фотофобія), голосного мовлення чи сильного звуку (акустикофобія). Хворі іноді марять, часто підхоплюються з ліжка, рвуть на собі одяг, намагаються кудись бігти через задуху, зрідка стають агресивними; приєднуються зорові та слухові галюцинації. На обличчі — вираз жаху, голос хрипний, потовиділення рясне. Унаслідок утрудненого ковтання і посилення секреції слини нерідко спостерігають значну слинотечу. Температура тіла підвищується до 40—41 °С. Стадія збудження триває 2—3 доби, рідко до 6 днів і може закінчитися смертю через тривалі розлади дихання або зупинку серця.

Однак частіше захворювання переходить у *паралітичну стадію*, яка триває до 3 діб. Напади збудження припиняються і настає "зловісне" заспокоєння: різко ослаблюються чутливість і рухова функція. Паралічі, як правило, мляві, починаються з ніг (характерні висхідні паралічі типу Ландрі). У цій стадії хворий лежить нерухомо, обличчя синюшне, його риси загострені, усе тіло вкривають краплі поту. Унаслідок паралічу окорухових нервів значно розширені зіниці перестають реагувати на світло. Порушується функція органів малого таза, що супроводжується затримкою або нетриманням сечі. У зв'язку зі зникненням збудження і судом дихати стає легше. Часто хворі можуть ковтати і пити, однак температура тіла підвищується до 42 °С і невдовзі настає смерть унаслідок паралічу серця або дихального центру.

До ***атипових форм*** належать бульбарна, паралітична ("тихий" сказ), менінгоенцефалітна, мозочкова. Відповідно хвороба починається без провісників, зі збудження або одразу з паралічів, може перебігати з вираженими ознаками ушкодження довгастого мозку (розлади дихання, дисфагія) і мозочка (запаморочення, атактична хода), психіки (марення, маніакально-депресивний психоз). Хвороба завжди закінчується смертю.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії:*

- дані анамнезу (укус, обслинення твариною);
- клінічна картина (гідро- й аерофобія, напади збудження, гіперсалівація).

У стадію збудження загальний аналіз крові характеризується нейтрофільним лейкоцитозом, підвищеним рівнем гемоглобіну й еритроцитів, іноді невеликою кількістю атипових мононуклеарів.

Натепер можлива прижиттєва *специфічна діагностика* — дослідження відбитків рогівки й біоптату шкіри потилиці за допомогою ІФА, виділення вірусу зі слини шляхом інтрацеребрального зараження новонароджених мишей або на культурі тканин мишачої нейробластоми. У розвинених країнах проводять ПЛР зі слиною хворого. Лабораторно сказ можна повністю підтвердити вже посмертно шляхом виявлення у нервових клітинах головного мозку померлого патогномонічних тілець Негрі (частіше в Аммонієвому рогу, корі великого мозку, гангліях спинного мозку).

## ЛІКУВАННЯ

При сказі показана негайна госпіталізація. Лікувальні заходи спрямовують на зменшення страждань. Хворого поміщають в окрему палату, забезпечуючи максимальний спокій, абсолютну тишу. Для зниження збудливості необхідно призначати різні засоби — морфін, натрію тіопентал, седативні препарати. Втрату рідини поповнюють шляхом парентерального введення сольових розчинів, плазмозамінників, глюкози. Проводять ШВЛ. Незначного тимчасового полегшення можна досягти за допомогою внутрішньом'язового введення антирабічного імуноглобуліну. Дві схеми були запропоновані для лікування сказу після початку захворювання, а саме протокол Мілуокі та протокол Ресіфі. Проте дослідження, опубліковане у 2020 р., виявило 38 повідомлень про випадки використання протоколу Мілуокі й лише одне для протоколу Ресіфі; загальна кількість хворих, які вижили з різними наслідками, становить 11 осіб. Однак у цих випадках зараження відбулося через укус кажанів, вірус класичного сказу не був виявле-

ний, що викликає певні сумніви в його етіології — чи не було захворювання спричинене іншими ліссавірусами, для яких описано й спонтанне видужання. Тим не менше, попри всі сумніви при лікуванні сказу рекомендують проводити заходи цього протоколу — уведення хворого у штучну кому задля того, щоб забезпечити час на вироблення захисних вірусонейтралізувальних антитіл, застосування рибавірину, інтерферонів й антирабічного імуноглобуліну з метою впливу на вірус.

Медичний персонал повинен працювати в захисному одязі, щоб запобігти потраплянню слини на шкіру й слизові оболонки.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактику проводять у двох напрямах: боротьба з носіями збудника і запобігання розвитку захворювання у людини, яку покусала або обслинила скажена тварина. Для боротьби зі сказом диких тварин у розвинених країнах у лісах розміщують спеціальну оральну вакцину — приманку, з'ївши яку, тварина отримує імунітет. В Україні для зменшення поголів'я тварин їх відстрілюють. У містах і селах проводять боротьбу із можливим виникненням сказу у бродячих тварин.

Курс профілактичних щеплень проти сказу показаний особам із професійно зумовленим ризиком зараження (відловлювачі тварин, працівники ветеринарних діагностичних лабораторій, мисливці та ін.), і складається з трьох внутрішньом'язових ін'єкцій вакцини. Одноразове повторне щеплення рекомендується проводити через рік і надалі кожні 3 роки, якщо особа продовжує перебувати в групі високого ризику.

Собаки, кішки й інші тварини, що покусали людину або тварин, підлягають негайному доправленню власником (організацією, господарством) або спеціальною бригадою з вилову бродячих тварин до найближчого ветеринарного лікувального закладу для огляду й утримання під наглядом спеціалістів протягом 10 днів. В окремих випадках, за наявності захищеного двору або надвірного приміщення, що надійно закривається, ветеринарний лікувальний заклад таку тварину може залишити власнику під розписку. Останній зобов'язується утримувати її на надійній прив'язі в ізольованому приміщенні протягом 10 днів і приводити для ветеринарного огляду в терміни, вказані ветеринарним лікарем. Результати карантину реєструють у спеціальному журналі й письмово повідомляють медичний заклад, в якому щеплюють потерпілого.

У разі звернення покусаних, подряпаних, обслинених будь-якою твариною осіб, а також осіб, травмованих під час оброблення туш, розтину трупів тварин, що загинули від сказу, або при розтині трупів людей, померлих від сказу, усі лікарні й амбулаторно-поліклінічні заклади зобов'язані негайно надати першу медичну допомогу і направити потерпілого в травматологічний пункт (кабінет), а за його відсутності — у хірургічний кабінет для призначення й проведення курсу антирабічних щеплень.

При укусі або обслиненні людини скаженою або підозрілою твариною рекомендовані заходи першої медичної допомоги включають негайне і ретельне промивання рани протягом як мінімум 15 хв із водою з милом, мийним засобом, повідон-йодом або іншими речовинами, що вбивають вірус сказу, накладення стерильної пов'язки.

Усі подальші заходи здійснюють під наглядом лікаря-рабіолога у травматологічних пунктах чи кабінетах, де є відповідні вакцини і специфічний імуноглобулін. Краї рани протягом 3 діб не вирізають і не зашивають, за винятком ушкоджень, що потребують спеціальних оперативних втручань за життєвими показаннями. Одночасно обов'язково проводять екстрену профілактику правця.

Курс антирабічних щеплень призначають у разі ймовірного або наявного інфікування людини відповідно до визначення належності випадків укусів до певних категорій контакту згідно з рекомендаціями ВООЗ. До категорії II належать випадки, коли при укусі відбулося здавлювання відкритих ділянок шкіри, виникли невеликі подряпини або садна без кровотечі. При цьому необхідно провести хірургічну обробку рани і негайно ввести вакцину. А от у разі належності випадку до категорії III — єдиний або множинні трансдермальні укуси чи подряпини, обслинення ушкодженої шкіри, забруднення слизових оболонок слиною при облизуванні, контакти з летючими мишами — заходи такі самі, як при категорії II, але з обов'язковим додатковим негайним уведенням специфічного імуноглобуліну.

У нашій країні згідно з чинними наказами розрізняють щеплення за безумовними й умовними показаннями. Щеплення за безумовними показаннями призначають при укусах, завданих явно скаженими, дикими і невідомими тваринами, а також тоді, коли діагноз сказу у тварини залишився нез'ясованим. Для визначення дози і тривалості курсу щеплень ураховують характер контакту (обслинення, укуси різного ступеня тяжкості) і локалізацію рани.

Щеплення проводять за такою схемою: по 1,0 мл антирабічної вакцини у 0-й (день уведення першої дози вакцини позначають як 0-й день), 3-й, 7-й, 14-й, 30-й і 90-й дні внутрішньом'язово лише у дельтоподібний м'яз плеча (дітям віком до 5 років — у верхню частину передньобічної поверхні стегна). Курс із перших п'яти щеплень має у 100 % випадків забезпечити вироблення організмом специфічних антитіл вище захисного рівня (1 : 80) до 45-ї доби від початку щеплень. Віддалену (бустерну) дозу вакцини потерпілому вводять на 90-й день для підтримання титру антитіл протягом року. Щеплення ефективні, якщо їх призначають не пізніше 14-ї доби від моменту контакту із твариною.

У тяжких випадках, а також у разі небезпечної локалізації укусів (максимально іннервовані ділянки тіла — обличчя, голова, кисті й кінцеві фаланги пальців, промежина) вакцинацію комбінують із уведенням антирабічного імуноглобуліну. Це пов'язано з можливістю скорочення інкубаційного періоду до 7 діб — менше, ніж час вироблення поствакцинального імунітету. Потерпілому вводять людський антирабічний імуноглобулін у дозі 20 МО на 1 кг маси тіла (гетерологічний — 40 МО/кг) й антирабічну вакцину за вищенаведеною схемою.

Умовні показання виникають при тяжких укусах, завданих здоровими тваринами, — за локалізацією

(перераховані раніше максимально іннервовані ділянки тіла), а також за поширеністю (множинні) і глибиною. Якщо протягом 10-денного терміну спостерігання у тварини не виникли ознаки захворювання, щеплення припиняють. Якщо ж тварина захворіла або загинула (зникла) з будь-якої причини, переходять на безумовний (6 ін'єкцій) курс щеплень, що створює основу для тривалого імунітету. У разі поодиноких укусів у кінцівки, тулуб, завданих здоровими тваринами, які перебувають під ветеринарним наглядом, і за відсутності епізоотичних даних про сказ щеплення за умовними показаннями не проводять.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Сказ — гостра контактна зоонозна інфекційна хвороба, спричинювана нейротропним вірусом, яка характеризується розвитком своєрідного енцефаліту зі смертельним ураженням ЦНС.
- На сьогодні сказ зареєстровано у 150 країнах і територіях світу. Від нього щорічно помирають понад 55 тис. людей (у середньому 1 людина кожні 10 хв) і більше ніж 1 млн тварин. До 99 % смертей відбуваються після укусів собак. Близько 40 % жертв укусів імовірно скажених собак — діти віком до 15 років. Щорічно понад 15 млн осіб у світі отримують постконтактну профілактику для запобігання розвитку сказу.
- Збудник сказу — вірус Neuroryctes rabici — належить до роду Lyssavirus, містить одноланцюгову РНК. Характерною особливістю морфології вірусу сказу є наявність глікопротеїнових шипів на ліпопротеїдній оболонці, 5 основних антигенів. Він має виняткову тропність до нервової тканини.
- Відомі два варіанти вірусу: вуличний (дикий), що циркулює в природних умовах серед диких тварин, і фіксований, який після парентерального введення не утворює тілець Негрі в мозку, не з'являється у слині; через збережену імуногенність його використовують для отримання антирабічних вакцин.
- Джерелом і резервуаром збудника сказу є дикі та свійські хижі тварини, що належать до класу ссавців. Розрізняють природні осередки сказу, які формуються дикими тваринами, й антропургічні. Найбільшу небезпеку становлять бродячі тварини. Окремі дрібні ссавці (кажани, миші, щури та ін.) не мають виражених ознак хвороби і можуть виділяти вірус зі слиною протягом усього життя.
- Механізм зараження — контактний, шлях передачі — рановий. Людина заражається під час укусу скаженою твариною або в разі потрапляння її слини на ушкоджену шкіру та/або слизові оболонки, рідше — при знятті шкури з трупів скажених тварин, особливо лисиць. Слина тварини стає контамінованою в останні 7—10 діб інкубаційного періоду і залишається такою протягом усієї хвороби. Іноді можливе аерогенне, ятрогенне зараження реципієнтів. Сприйнятливість до сказу загальна, кожний захворілий помирає.
- У патогенезі сказу провідною ланкою є перинервальне поширення вірусу з рани до ЦНС із розвитком вогнищевого енцефаліту, який супроводжується проліферацією нейроглії і максимальними змінами у довгастому мозку, особливо в ділянці дна IV шлуночка.
- Клінічно розрізняють типову й атипові форми сказу. Типова форма проходить три послідовні стадії: провісників, збудження, паралітичну. У стадії збудження з'являється гідрофобія — типові для сказу судоми м'язів горла у відповідь на будь-яке нагадування про воду, нездатність ковтання її, слинотеча.
- При сказі можлива прижиттєва специфічна діагностика — дослідження відбитків рогівки й біоптату шкіри потилиці за допомогою ІФА, виділення вірусу із слини шляхом інтрацеребрального зараження новонароджених мишей або на культурі тканин мишачої нейробластоми. Сказ можна повністю підтвердити вже посмертно шляхом виявлення в нервових клітинах головного мозку померлого патогномонічних тілець Негрі (частіше в Аммонієвому рогу гіпокампа, корі великого мозку, гангліях спинного мозку).
- Для лікування хворого вводять у штучну кому задля того, щоб забезпечити час на вироблення захисних вірусонейтралізувальних антитіл, застосовують рибавірин, інтерферони і специфічний імуноглобулін із метою впливу на вірус.
- При укусі або ослиненні людини скаженою чи підозрілою твариною рекомендовані заходи першої медичної допомоги включають негайне і ретельне промивання рани протягом як мінімум 15 хв водою із милом, мийним засобом, повідон-йодом або іншими речовинами, що вбивають вірус сказу, накладення стерильної пов'язки. Цю допомогу зобов'язані надати працівники будь-якого медичного закладу в разі звернення потерпілого. Надалі його направляють до травматологічного пункту, де вирішують питання про вакцинацію і введення специфічного імуноглобуліну.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення сказу, назвіть його синоніми.
2. Яка сучасна актуальність сказу?
3. Які особливості збудника сказу? Що таке дикий і фіксований вірус?
4. Перерахуйте ланки епідемічного ланцюга передачі сказу. Від чого залежить розвиток недуги?
5. Опишіть основні положення патогенезу сказу.
6. Схарактеризуйте стадії типового перебігу захворювання.
7. Опишіть типові прояви гідрофобії.
8. Яким чином можна підтвердити діагноз сказу?
9. Назвіть принципи сучасного лікування хворих на сказ.

10. Перерахуйте заходи першої медичної допомоги при зверненні людини, покусаної твариною.
11. Як проводять профілактику за умовними показаннями?
12. Як проводять профілактику за безумовними показаннями?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Фіксований вірус сказу порівняно з диким:**

A. Спричиняє експериментальну хворобу із 7-денним інкубаційним періодом
B. Утворює тільця Негрі
C. З'являється у слині
D. Не використовується для отримання антирабічних вакцин
E. Принципово не відрізняється

**2. Хто є основним джерелом збудника при сказі?**

A. Людина
B. Холоднокровні тварини
C. Хижі ссавці
D. Травоїдні тварини
E. Кровосисні комахи

**3. Провідним механізмом зараження при сказі є:**

A. Фекально-оральний
B. Контактний
C. Трансмісивний
D. Вертикальний
E. Повітряно-краплинний

**4. Доведено, що збудник сказу:**

A. Містить ДНК
B. Містить РНК
C. Має сферичну форму
D. Стійкий у навколишньому середовищі
E. Належить до пріонів

**5. Патогномонічними для сказу вважають:**

A. Прояви менінгіту
B. Гідрофобію
C. Подразнення очеревини
D. Гарячку й інтоксикацію
E. Появу висипу

**6. Судоми дихальних і глоткових м'язів при сказі зумовлені ураженням:**

A. Мигдалеподібного ядра
B. Сірої речовини мозку
C. Ядер блукаючого, язико-глоткового і під'язикового нервів
D. Трійчастого нерва
E. Симпатичної частини нервової системи

**7. Патогномонічним для сказу є виявлення під час патоморфологічного дослідження:**

A. Тілець Каунсільмена
B. Вузликів Ашофа
C. Кристалів Шарко–Лейдена
D. Тілець Гварнері
E. Тілець Негрі

**8. Стадія збудження при сказі супроводжується:**

A. Екзофтальмом
B. Гарячкою
C. Гідрофобією
D. Слинотечею і гіпергідрозом
E. Усі відповіді правильні

**9. При зверненні особи, покусаної твариною, до лікаря потрібно:**

A. Провести хірургічну обробку рани
B. Увести антибіотики
C. Промити рану мильним розчином
D. Дати всередину знеболювальні засоби
E. Провести УФО рани

**10. Після укусу домашнім собакою, який кудись зник, потерпілому:**

A. Призначають повний курс антирабічних щеплень за безумовними показаннями
B. Призначають обмежений курс антирабічних щеплень за умовними показаннями
C. Нічого не призначають
D. Призначають тільки антирабічний імуноглобулін
E. Обмежуються промиванням рани мильним розчином й обробленням її країв розчином етилового спирту

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – A; **2** – C; **3** – B; **4** – B; **5** – B; **6** – C; **7** – E; **8** – E; **9** – C; **10** – A.

# ХВОРОБА КОТЯЧИХ ПОДРЯПИН

Хвороба котячих подряпин (англ. *cat-scratch disease*; син.: феліноз, доброякісний лімфоретикульоз, підгострий регіонарний лімфаденіт, гарячка від котячих подряпин) – зооноз, спричинюваний бартонелами внаслідок контактної передачі від заражених котів, який у типових випадках перебігає у вигляді доброякісного лімфаденіту, рідше з появою тривалої гарячки, ураження печінки, головного мозку, тяжких проявів в осіб з імунодефіцитом.

Захворювання поширене майже повсюдно, де є домашні й бродячі, повторно здичавілі коти, які можуть передавати збудників диким представникам цієї родини, і навпаки. Оскільки натепер у світі нараховують приблизно 500 млн домашніх котів, цієї "тварини-компаньйона" людини, то поширеність хвороби котячих подряпин має бути значною. Є країни, де їх майже немає, — Перу, Габон, але в деяких державах їх кількість дуже велика: в Австралії 9 із 10 родин мають кота чи кішку, у США в середньому в кожній третій сім'ї є ця домашня тварина. У цих країнах хворобу котячих подряпин вважають найчастішою бартонельозною хворобою, яка призводить до необхідності надання медичної допомоги. У США щорічно 22—25 тис. хворих звертаються по медичну допомогу амбулаторно, а 2—2,5 тис. потребують стаціонарного лікування. Загалом світова статистика кількості випадків цієї хвороби невідома, але експерти ВООЗ вважають її дуже значною. Від моменту встановлення того факту, що бартонельози взагалі (а хвороба котячих подряпин зокрема) часто спричинюють тяжкий перебіг у пацієнтів з імунодефіцитом, інтерес до неї в медичній спільноті значно зріс. Побутує думка, що хвороба котячих подряпин — це тільки "верхівка айсберга бартонельозних інфекцій, що передаються від котів".

## ЕТІОЛОГІЯ

Нині існують вагомі підтвердження того, що хворобу котячих подряпин спричиняють два види збудників роду Bartonella, родини Bartonellaceae — B. henselae і B. clarridgeiae; перша зумовлює більшість випадків захворювання. Це паличкоподібні грамнегативні бактерії, факультативні внутрішньоклітинні рухливі паразити, анаероби; спор і капсул не утворюють, малочутливі до дезінфекційних засобів. Їх важко вирощувати на штучних середовищах, але можна виявити в тканинах за допомогою методу імпрегнації сріблом; бартонели у вигляді розгалужених ланцюжків розташовуються поблизу колагенових волокон, кровоносних судин, вогнищ некрозу. Для B. henselae описано не до кінця з'ясовані властивості, такі як зниження оксидаційної функції лейкоцитів людини, посилення проліферації ендотелію. Також бартонели здатні стимулювати виділення деяких прозапальних медіаторів; ці збудники містять токсичні ліпополіцукриди і фактори, що пригнічують імунну відповідь.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом і резервуаром інфекції є дрібні представники родини котячих, серед яких за близкістю до людини перше місце посідає домашній кіт. Серед котячих інфекція передається за допомогою бліх. Значне поширення інфекції в теплому й вологому кліматі пояснюють більшою зараженістю тварин, тому що такі кліматичні умови сприяють кращій циркуляції бліх. Котячі переносять хворобу або в легкій формі, або, частіше, взагалі інапарантно, хоча бартонели в їхній крові містяться у значній кількості й зберігаються роками. Велика кількість збудників накопичується й у слинних залозах. Оскільки коти завжди полюють поодинці, а це потребує прихованого підкрадання до здобичі, тому вони ретельно вилизують шерсть і кігті, щоб максимально усунути свій запах. Унаслідок цього рефлексу в заражених котів завжди на кігтях є рештки слини, що містять бартонели.

Механізм передачі інфекції — контактний. Зараження відбувається через укуси, маленькі садна, подряпини, що їх наносять коти, а також у разі потрапляння слини цих домашніх тварин на ушкоджені до того ділянки шкіри. Коти зазвичай вилизують руки хазяїна, через що виникає певна кількість випадків зараження. Навіть якщо сильно погладити зараженого кота долонею, на якій є ушкодження, це може призвести до зараження людини. Найчастіше передача інфекції відбувається під час контакту з кошеням (віком до 1 року), тому що серед молодих тварин циркуляція збудників найбільша, у старіших формується імунітет. Відомо, що власники кошенят, вік яких менше ніж 12 міс., зазнають у 15 разів більшого ризику зараження порівняно із власниками дорослих котів, тому що кошенятам більш властиве нанесення подряпин й укусів через високий ступінь їх грайливості. Вважають, що ризик зараження власників, коти яких уражені блохами, у 29 разів вищий за такий від котів без бліх не через можливість укусу блохами, а часте зараження самих котів від інших тварин. Обговорюється можлива трансмісивна передача інфекції людині від представників котячих саме через укуси бліх. Хвора людина безпечна для оточення.

Сприйнятливість дуже висока, але ступінь відповіді на інфекцію залежить від імунного статусу людини. Найтяжчі форми виникають в імуносупресивних осіб (хворих на рак; осіб, які перенесли трансплантацію; ВІЛ-інфікованих та ін.). Після перенесеної хвороби в імунокомпетентних осіб формується стійкий імунітет, повторні випадки спостерігають украй рідко.

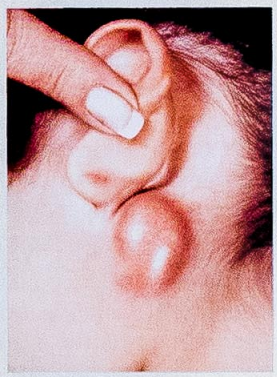
## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез через крайню рідкість летальних випадків вивчений недостатньо. Після потрапляння збудників у шкірі виникає вогнище некрозу, яке оточують численні макрофаги, часто багатоядерні гігантські клітини, лімфоцити та еозинофіли. У регіонарних лімфатичних вузлах формується фолікулярна гіперплазія з утворенням центрального зірчастого некрозу (гнійні гранульоми) без перифокального запалення. Потрібно зазначити, що в осіб із нормальним імунітетом виникають гранульоматозні й вогнищеві гнійні ураження, тоді як в імуносупресивних пацієнтів розвивається переважно проліферативне ушкодження судин, особливо виражене при ангіоматозі. При пеліозному гепатиті відбувається дилатація синусоїдів з утворенням численних лакунарних просторів різного розміру, заповнених кров'ю, із наявністю розриву ретикулярних волокон, що підтримують гепатоцити і синусоїди.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 під кодом A28.1 виділяють хворобу котячих подряпин. Інкубаційний період стано-

вить від 3 до 30 днів. Хвороба в імунокомпетентних хворих часто перебігає інапарантно, але в типових випадках уражуються шкіра і регіонарні лімфатичні вузли. На місці інокуляції виникає червоно-коричнева безболісна папула діаметром від 3 до 10 мм. Зрідка їх буває кілька вздовж котячої подряпини. Іноді спостерігають ексудативний компонент — виникає везикула, навіть пустула. Через 1—3 тиж. розвивається однобічна регіонарна щодо місця ураження шкіри лімфаденопатія. Через часті подряпини, укуси верхніх кінцівок здебільшого виникає пахвовий лімфаденіт. Шийний або підщелепний лімфаденіт трапляється вдвічі рідше. Лімфатичний вузол або кілька вузлів, як правило, щільноеластичні, до 1,0—1,5 см у діаметрі (зрідка більше), часто чутливі під час пальпації (мал. 53). Іноді вони болючі, потім розм'якшуються; при цьому біль зменшується, відбувається нагноєння, навіть може утворитися нориця з виділенням гною на поверхню шкіри. Трапляється генералізована лімфаденопатія, але ураження більше ніж трьох послідовно розташованих груп лімфатичних вузлів спостерігають украй рідко.



**Мал. 53.** **Аурикулярна лімфаденопатія при хворобі котячих подряпин**

Захворювання прогресує повільно. Стан пацієнтів зазвичай задовільний, виникають неспецифічні симптоми, такі як субфебрилітет, нездужання. Часто процес узагалі перебігає без підвищення температури тіла та інших проявів, окрім місцевих і регіонарного лімфаденіту. Тривалість інфекційного процесу здебільшого не перевищує 6 міс.

Однак в окремих імунокомпетентних хворих виникають більш тяжкі прояви:

- зазначений вище окулогландулярний синдром Паріні;
- нейроретиніт, що характеризується однобічною втратою зору з наявністю центральної скотоми, ознаками набряку диска зорового нерва і виникненням зіркоподібних змін у ділянці жовтої плями. Біль в оці не характерний. Зір пацієнта зазвичай відновлюється повністю протягом 1—3 міс.;
- гострий енцефаліт: провідним симптомом є швидкий розвиток головного болю до летаргії та коми. У таких хворих інколи виникають судоми. Як правило, одужання відбувається без неврологічних ускладнень, але вкрай рідко можливий летальний наслідок;
- ураження кісток і суглобів: остеомієліт (особливо хребта) та/або різноманітні артропатії;
- гранульоматозний гепатит, що виникає разом із шкірно-лімфатичними змінами або без них і перебігає доброякісно;
- нетипові шкірні прояви — неспецифічний висип, еритема, васкуліт.

В осіб з імуносупресією виникають ендокардит, пеліозний гепатит, ангіоматоз; шкірні прояви в місці інокуляції зазвичай мінімальні, регіонарний лімфаденіт відсутній.

Вважають, що бартонельозний ендокардит розвивається в осіб із помірною імуносупресією на тлі хронічного алкоголізму, дефіциту маси тіла і харчування. За клінічними проявами він не відрізняється від ендокардиту, спричиненого іншим збудником. При класичному перебігу у хворого виникають гарячка, озноб, слабість, задишка, пітливість, кашель, шкірний висип, блювання, біль у грудній клітці, згодом — зменшення маси тіла, деформація пальців у вигляді барабанних паличок. Але частіше висип відсутній, у багатьох хворих температура тіла може бути нормальною. Під час аускультації виявляють серцеві шуми. Серцева недостатність прогресує швидко. Іноді ендокардит поєднується з ураженням нирок і селезінки.

Пеліозний гепатит розвивається при вираженому ступені імунодефіциту і характеризується тривалою гарячкою, збільшенням печінки, помірними больовими відчуттями в животі внаслідок розтягнення глісонової капсули, наявності мезаденіту; можливі розвиток ГПН, розрив лакунарних утворів із виникненням внутрішньої кровотечі. Нерідко при цьому спостерігають пеліозне ураження селезінки, поєднання процесу з ангіоматозом.

При ангіоматозі так само розвиваються тривала гарячка, виражена інтоксикація, зменшення маси тіла; утворюються великі болючі пухлини шкіри, сполучної тканини, кісток, кісткового мозку, дихальних шляхів, травного каналу, лімфатичних вузлів і мозку.

У ВІЛ-інфікованих подібні атипові бартонельозні ураження часто виникають разом з іншими ВІЛ-індикаторними інфекціями і хворобами, тому їх рідко розпізнають.

## УСКЛАДНЕННЯ

В імунокомпетентних осіб прогноз зазвичай сприятливий, летальні випадки казуїстичні. Ускладнення виникають рідко: нагноєння лімфатичних вузлів, рубцеві дефекти шкіри, мезентеріальний лімфаденіт, пневмонії, тромбоцитопенічна пурпура, внутрішньокісткові дефекти, атланто-осьова дислокація (синдром Грізела), епідуральні абсцеси внаслідок остеомієліту, рубцеві зміни й помутніння рогівки, тривалі когнітивні зміни з боку ЦНС.

В імуносупресивних осіб при атипових формах хвороби прогноз несприятливий. При ендокардиті часто розвивається недостатність серцевих клапанів поєднано із ГСН.

## ДІАГНОСТИКА

У типових випадках діагностика виключно *клініко-епідеміологічна*, грунтується на даних анамнезу (контакт із котами), наявності подряпин, саден і укусів, змін шкіри і регіонарного лімфаденіту.

Для типових випадків хвороби котячих подряпин лабораторні зміни не характерні. При гепатиті відбувається помірне підвищення активності амінотрансфераз, при енцефаліті у спинномозковій рідині виявляють незначний лімфоцитарний плеоцитоз із наявністю помірної білково-клітинної дисоціації. У загальному аналізі крові імуносупресивних осіб спостерігають незначний лейкоцитоз із нейтрофільозом, хоча у ВІЛ-інфікованих зазвичай виникає лейкопенія. При ураженні печінки проводять УЗД, КТ.

*Специфічна діагностика* грунтується на проведенні РНІФ, ІФА; наростання титру антитіл у парних сироватках у 4 рази або одноразовий титр 1 : 512 чи більше є підтвердженням діагнозу. У розвинених країнах доступна ПЛР. Також проводять біопсію лімфатичних вузлів, печінки з імпрегнацією сріблом для виявлення збудника.

## ЛІКУВАННЯ

При типовому перебігу хвороби котячих подряпин без ускладнень майже не виникає необхідність проведення антибактерійної терапії, потрібне лише підтримувальне лікування. В імуносупресивних осіб навіть у разі типового перебігу доцільність призначення антибактерійних засобів потрібно вирішувати індивідуально в кожному окремому випадку. Для етіотропного лікування застосовують азитроміцин по 0,5 г 1 раз у 1-й день, з 2-го по 5-й день — по 0,5 г 1 раз на добу. Можливе також застосування доксицикліну по 0,1 г на добу до 21-го дня залежно від клінічної ситуації. Ципрофлоксацин також можна призначати по 0,25 г 2 рази на добу впродовж 5—10 днів згідно з особливостями перебігу цієї хвороби. Лікування часто проводять амбулаторно, хворим з імунодефіцитом потрібна інтенсивна підтримувальна терапія. Обов'язковими є ретельне обстеження й антибактерійне лікування в разі погіршання стану, наявності лімфаденопатії протягом більше ніж 2 міс.

При тяжкому атиповому перебігу нерідко виникає необхідність комбінації антибіотиків, уведення їх парентеральним шляхом, оскільки тривала антибактерійна терапія дає змогу знизити ризик летального наслідку. У таких випадках рекомендують азитроміцин по 0,5 г 1 раз на добу протягом 1-го тижня і по 0,25 г 1 раз на добу протягом 4—8 тиж. Доксициклін у наведеній вище добовій дозі призначають упродовж 3 міс. При ендокардиті рекомендують доксициклін по 0,1 г 2 рази на добу протягом 6 тиж. у комбінації з аміноглікозидами протягом 14 днів. Велике значення має протезування клапанів серця.

## ПРОФІЛАКТИКА

Специфічної вакцини не існує. Слід постійно вживати заходів, спрямованих на запобігання зараженню домашніх котів блохами; уникати контакту із бродячими котами; негайно промивати водою з милом і обробляти дезінфекційними засобами місця укусів і подряпин, нанесених котами. Особам з імунодефіцитом доцільно обирати компаньйонами дорослих тварин (віком понад 1 рік). Обговорюється можливість превентивного антибактерійного лікування доксицикліном цих осіб за наявності ушкоджень шкіри, спричинених котами. Щеплення, лікування котів, а також їх планове культуральне чи серологічне дослідження вважають недоцільними.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Хвороба котячих подряпин — зооноз, спричинюваний бартонелами внаслідок контактної передачі від заражених котів, який у типових випадках перебігає у вигляді доброякісного лімфаденіту, рідше із тривалою гарячкою, ураження печінки, головного мозку, тяжких проявів в осіб з імунодефіцитом.
- Захворювання поширене майже повсюдно, де є домашні й бродячі, повторно здичавілі коти. Це найчастіша бартонельозна хвороба, яка призводить до необхідності надання медичної допомоги.
- Хворобу спричиняють два види бактерій роду Bartonella, родини Bartonellaceae — B. henselae і B. clarridgeiae; перша зумовлює більшість випадків цієї інфекції. Вони мають такі властивості, як зниження оксидаційної функції лейкоцитів людини, посилення проліферації ендотелію.
- Найбільшим джерелом і резервуаром інфекції є домашній кіт. Механізм передачі інфекції — контактний. Зараження відбувається через укуси, маленькі садна, подряпини, що їх наносять коти, а також у разі потрапляння слини цих домашніх тварин на ушкоджені до того ділянки шкіри.
- Сприйнятливість дуже висока, але вираженість відповіді на інфекцію залежить від імунного статусу людини; найтяжчі форми виникають в імуносупресивних осіб. Після перенесеної хвороби в імунокомпетентних осіб формується стійкий імунітет, повторні випадки спостерігають украй рідко.
- В осіб з нормальним імунітетом виникають гранульоматозні й вогнищеві гнійні ураження, тоді як в імуносупресивних пацієнтів розвивається переважно проліферативне ушкодження судин, особливо виражене при атиповій формі — ангіоматозі.
- У типових випадках спостерігають ураження шкіри і повільну регіонарну лімфаденопатію. В атипових випадках в імунокомпетентних осіб можуть розвиватися окулогландулярний синдром Паріні, нейроретиніт, енцефаліт, гранульоматозний гепатит, ураження кісток і суглобів, атипові шкірні прояви. В осіб з імунодефіцитом атиповий перебіг характеризується розвитком ендокардиту, пеліозного гепатиту, ангіоматозу або їх поєднання.

- У типових випадках спостерігаються ураження шкіри і повільне прогресування регіонарної лімфаденопатії. В атипових випадках для підтвердження діагнозу використовують серологічну діагностику (РНІФ, ІФА), ПЛР, біопсію тканин з імпрегнацією сріблом для виявлення бартонел.
- Лікування хвороби котячих подряпин у типових випадках підтримувальне. При атиповому перебігу в осіб з імунодефіцитом застосовують азитроміцин, доксициклін, ципрофлоксацин або поєднання їх між собою і з аміноглікозидами. Тривалість курсу визначають індивідуально залежно від клінічної ситуації.
- Специфічної вакцини не існує. Слід постійно вживати заходів, спрямованих на запобігання зараженню домашніх котів блохами, уникати контакту із бродячими котами, негайно промивати водою з милом й обробляти дезінфекційними засобами місця укусів і подряпин, нанесених котами.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення хвороби котячих подряпин.
2. Яка актуальність захворювання на сучасному етапі?
3. Опишіть етіологію хвороби котячих подряпин.
4. Опишіть епідеміологію цієї хвороби.
5. Перерахуйте патогенетичні особливості уражень, що виникають при хворобі котячих подряпин.
6. Які клінічні особливості типового перебігу хвороби?
7. Які клінічні особливості атипового перебігу хвороби в осіб з імунодефіцитом?
8. Укажіть методи клінічної і специфічної діагностики хвороби котячих подряпин.
9. Назвіть особливості лікування цієї хвороби.
10. Яких профілактичних заходів уживають для запобігання розвитку хвороби котячих подряпин?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Хворобу котячих подряпин спричинюють:**

A. Віруси
B. Грибки
C. Бартонели
D. Борелії
E. Клостридії

**2. Резервуаром збудників хвороби котячих подряпин найчастіше є:**

A. Котячі блохи
B. Кліщі
C. Дорослі кішки
D. Кошенята
E. Людина

**3. Після перенесеної хвороби котячих подряпин із типовим перебігом імунітет у людини:**

A. Не формується
B. Існує кілька місяців
C. Є нестерильним
D. Є тривалим
E. Існує 2–3 роки

**4. При типовому перебігу провідною ознакою є розвиток:**

A. Гарячки
B. Інтоксикації
C. Ангіоматозу
D. Гепатиту
E. Лімфаденіту

**5. При атиповому перебігу в імунокомпетентних осіб часто розвивається:**

A. Синдром Марфана
B. Симптом Падалки
C. Синдром Паріні
D. Симптом Копліка
E. Синдром Гудпасчера

**6. При атиповому перебігу часто може розвиватися:**

A. Нейроретиніт
B. Сальпінгоофорит
C. Мастит
D. Виразка шлунка
E. Поліневрит

**7. Для перебігу хвороби в осіб з імунодефіцитом патогенетично характерний:**

A. Гранульоматоз
B. Гнійний лімфаденіт
C. Ангіоматоз
D. Капіляротоксикоз
E. Саркоматоз

**8. Діагностика типового перебігу хвороби котячих подряпин зазвичай ґрунтується на результатах:**

A. Клініко-епідеміологічного обстеження
B. Серологічного дослідження крові
C. Бактеріологічного дослідження крові
D. Біопсії лімфатичних вузлів
E. Біологічної проби на котах

**9. Для лікування хвороби котячих подряпин застосовують:**

A. Пеніцилін

B. Ампіцилін

C. Метронідазол

D. Азитроміцин

E. Рибавірин

10. **Профілактику хвороби котячих подряпин у людей здійснюють за допомогою:**

A. Уведення специфічного імуноглобуліну

B. Оброблення дезінфекційними засобами місць укусів котів

C. Уведення пеніциліну

D. Щеплення

E. Уведення анатоксину

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – C; **2** – D; **3** – D; **4** – E; **5** – C; **6** – A; **7** – C; **8** – A; **9** – D; **10** – B.

# ХВОРОБА ВІД УКУСУ ПАЦЮКІВ

Під такою назвою поєднують дві інфекційні хвороби – содоку і стрептобацильоз, які зазвичай передаються від пацюків через укус, хоча іноді можливий інший шлях зараження. Згідно з МКХ-10 виділяють:

A25 Гарячка від укусу пацюків
- A25.0 Спірильоз
- A25.1 Стрептобацильоз
- A25.9 Гарячка від укусу пацюків, неуточнена

## Содоку

Содоку (спірильоз) – гостра зоонозна інфекційна хвороба, що характеризується рецидивною гарячкою, лімфаденітом і шкірним висипом. Назва "содоку" ("So-doku") походить від японських слів: *so* – пацюк, *doku* – отрута.

Захворюваність на содоку на сьогодні є спорадичною.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудником содоку є Spirilla minor, що має вигляд коротких штопороподібних ниток. Рухлива, добре фарбується за Романовським–Гімзою (набуває фіолетово-рожевого кольору). Експериментально заражають багатьох лабораторних тварин – морських свинок, кішок, собак, мавп та ін. Спірохети погано ростуть на поживних середовищах. Чутливі до пеніциліну, тетрациклінів, макролідів. У довкіллі нестійкі.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є пацюки, рідше – ласки, білки, кролі, собаки, у яких Sp. minor перебуває на слизовій оболонці рота. Зараження відбувається при укусах пацюками, рідше – іншими тваринами. Хвора людина не є джерелом інфекції.

### ПАТОГЕНЕЗ

У місці інокуляції збудника відбувається його накопичення і формування первинного афекту, з якого спірохети поширюються лімфогенно, спричинюючи запальний процес у регіонарних лімфатичних вузлах. Потім проникають у кров і гематогенно заносяться в органи СМФ, де фіксуються і згодом зумовлюють повторну генералізацію інфекційного процесу. Одужання настає завдяки формуванню специфічного імунітету і фагоцитозу збудника клітинами СМФ.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Інкубаційний період триває від 3 днів до 2 міс. Хвороба починається гостро з ознобу і підвищення температури тіла. Симптоми інтоксикації помірно виражені. На місці укусу виникає первинний афект: щільний болючий інфільтрат, який зазнає некрозу, нагноєння. На інфільтраті утворюється пухир, потім виразка, що супроводжується лімфангітом і регіонарним лімфаденітом.

Гарячка триває 6–7 днів, потім температура тіла критично знижується до субфебрильних або нормальних цифр, відзначається рясне потовиділення. Через декілька днів напад повторюється. Кількість нападів (за відсутності етіотропної терапії) – від 6 до 20 і більше. Захворювання може затягнутися на кілька місяців. Дуже часто, починаючи з 2–3-го нападу, з'являється висип (плямистий, папульозний), що поширюється по всьому тілу, але особливо згущується в ділянці первинного афекту. Під час нападів хворих турбує сильний м'язовий і суглобовий біль. У тяжких випадках спостерігають зміни з боку нервової системи, порушуються слух і зір.

### УСКЛАДНЕННЯ

Зазвичай це абсцеси мозку, абсцеси м'яких тканин. Можливі поліартрит, міокардит, сепсис. Летальність без антибіотикотерапії сягає 10–12 %.

### ДІАГНОСТИКА

Діагноз содоку встановлюють на підставі даних епідеміологічного анамнезу (укус пацюком або іншою твариною) і характерної симптоматики (температурна реакція, наявність первинного ефекту, регіонарного лімфаденіту, рецидивів хвороби).

*Специфічна діагностика.* Для ідентифікації збудника досліджують кров (мазок і товсту краплю крові, пофарбовані за Романовським–Гімзою) і мазок виділень із первинного афекту. Починаючи із 6–8-го дня хвороби можна використовувати реакцію лізису й аглютинації. Для виявлення спірил у тканинах засто-

совують метод сріблення. Біологічний метод передбачає внутрішньоочеревинне зараження білих мишей або морських свинок.

### ЛІКУВАННЯ

Етіотропну терапію проводять пеніциліном внутрішньом'язово в добовій дозі 6—12 млн ОД, доксицикліном по 0,1 г перорально 2 рази на добу протягом 5—7 днів. Можливе застосування макролідів у загальнотерапевтичних дозах. Без призначення антибіотиків летальність сягає 10 %.

### ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика спрямована на боротьбу зі пацюками, дотримання правил безпеки під час роботи з гризунами. При укусах пацюками доцільно призначити доксициклін протягом 5 днів.

### ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Зараження содоку відбувається при укусі пацюками, рідко — ласками, білками, кролями, собаками.
- Содоку реєструють у вигляді спорадичних випадків.
- Клінічна картина содоку характеризується виникненням первинного афекту на місці укусу, що супроводжується лімфангітом і регіонарним лімфаденітом.
- Содоку може ускладнитися абсцесами м'яких тканин, міокардитом, поліартритом.
- Етіотропну терапію проводять препаратами пеніцилінового, тетрациклінового ряду або макролідами.
- Специфічну профілактику не розроблено.

## Стрептобацильоз

Стрептобацильоз (син.: хейверхільська гарячка, епідемічна артритична гарячка) — гостра інфекційна хвороба із групи зоонозів із контактним або фекально-оральним механізмом передачі, яка характеризується ознобом, інтоксикацією, висипом і поліартритом.

Захворюваність на стрептобацильоз на сьогодні є спорадичною.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудник Streptobacillus moniliformis — поліморфна грамнегативна бактерія, що росте у вигляді паличок або ланцюжків, факультативний анаероб; нестійка в довкіллі.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції найчастіше є пацюки, рідше — інші гризуни, ласки, піщанки, індики і всі, хто полюють на цих тварин. У них S. moniliformis локалізується на слизових оболонках ротової порожнини і верхніх дихальних шляхів. Зараження відбувається при укусі гризунів, включаючи і лабораторних білих пацюків. Інфікування можливе також при вживанні контамінованих виділеннями гризунів води і продуктів харчування, які не піддавалися термічній обробці.

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Інкубаційний період триває від 2 до 10 днів. Початок гострий: з'являються раптовий озноб, головний біль, міалгії. Первинний афект і лімфаденіт спостерігають рідко. Характерна поява поліморфного (плямистого, петехіального) висипу на тулубі й кінцівках. Часто розвиваються моно- і поліартрити. Тривалість гарячки — до 2 тиж., часто виникають рецидиви.

### УСКЛАДНЕННЯ

Можливі ендокардит, абсцеси м'яких тканин, пневмонія, сепсис. Летальність без антибіотикотерапії сягає 10 %.

### ДІАГНОСТИКА

Діагноз установлюють на підставі клінічної картини хвороби, її зв'язку з укусом щура і підтверджують бактеріологічним дослідженням крові, суглобової рідини, серологічними методами (РА й РЗК).

### ЛІКУВАННЯ

Призначають пеніцилін, доксициклін, макроліди в середніх терапевтичних дозах протягом 5—7 діб, як при содоку.

### ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика спрямована на боротьбу з гризунами, захист від їх укусів, дотримання правил зберігання продуктів харчування.

### ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Зараження стрептобацилами відбувається при укусі пацюками, рідше іншими тваринами, але можливе і внаслідок уживання контамінованої води або продуктів харчування.
- Клінічні прояви стрептобацильозу характеризуються появою поліморфного висипу на тулубі й кінцівках, розвитком моно- і поліартритів. Первинний афект на місці укусу і лімфаденіт спостерігають рідко.
- Стрептобацильоз може ускладнитися ендокардитом, абсцесами м'яких тканин, сепсисом.
- Етіотропне лікування проводять препаратами пеніцилінового, тетрациклінового ряду або макролідами.
- Специфічну профілактику не розроблено.

### ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Хто є джерелом інфекції при содоку?
2. Укажіть основний шлях передачі содоку.
3. Назвіть провідні симптоми захворювання.
4. Укажіть лабораторні методи діагностики содоку.
5. Які антибактерійні засоби призначають для лікування содоку?
6. Хто є джерелом інфекції при стрептобацильозі?
7. Укажіть основний шлях передачі цієї інфекції.
8. Назвіть провідні симптоми стрептобацильозу.
9. Укажіть основні лабораторні методи його діагностики.
10. Які антибактерійні засоби призначають для лікування стрептобацильозу?

### ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудником содоку є:**

A. Найпростіші
B. Вірус
C. Рикетсія
D. Спірохета
E. Пріон

**2. Який основний шлях передачі содоку?**

A. Рановий
B. Водний
C. Аліментарний
D. Аерозольний
E. Трансплацентарний

**3. Джерелом інфекції содоку є всі перераховані нижче, окрім:**

A. Пацюків
B. Ласок
C. Кролів
D. Собак
E. Людини

**4. Який симптом не характерний для клінічної картини стрептобацильозу?**

A. Підвищення температури тіла
B. Первинний афект
C. Симптоми інтоксикації
D. Висип
E. Міалгія

**5. Основним специфічним методом лабораторної діагностики содоку є:**

A. Мікроскопія товстої краплі
B. Зараження курячого ембріона
C. Зараження культури клітин
D. Загальний аналіз крові
E. Алергологічний метод

### ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – D; **2** – A; **3** – E; **4** – B; **5** – A.

# БЕШИХА

Бешиха (лат. *erysepelas*; син. рожа) – антропонозне інфекційне захворювання, що є однією із форм ураження β-гемолітичними стрептококами групи А, характеризується серозним чи серозно-геморагічним вогнищевим запаленням шкіри і/або слизових оболонок із переважанням ексудації, розвитком лімфаденіту і лімфангіту, гарячкою, загальнотоксичними проявами й може перебігати в гострій і хронічній формах. Назва хвороби походить від грецьких слів *erytros* (червоний) і *pella* (шкіра), що характеризує місцевий патологічний запальний фокус – наявність еритематозного ураження шкіри.

Нині увага дослідників зосереджена на вивченні особливостей патогенезу, клінічної імунології та імуногенетики бешихи, розробленні патогенетично обґрунтованих сучасних методів імунотерапії й імунопрофілактики, інформативних способів прогнозування рецидивів захворювання.

Натепер бешиха є убіквітарно поширеним, відносно малоконтагіозним інфекційно-алергійним захворюванням, проте у зв'язку з наявністю у значної кількості пацієнтів рецидивів, а також частим виникненням тяжких ускладнень і залишкових ознак хвороби ця патологія набуває великого соціально-медичного значення. За вибірковими даними, на сьогодні захворюваність становить у середньому 15–20 осіб на 10 тис. населення. При цьому госпіталізують, як правило, не більше ніж 10–12 % загальної кількості хворих. Вважають, що це найчастіша інфекційна хвороба людини з контактним механізмом передачі.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудником бешихи є β-гемолітичні стрептококи групи А, тобто нерухомі грампозитивні коки роду Streptococcus, родини Streptococcaceae. Вони доволі стійкі у навколишньому середовищі, можуть добре переносити висушування і зберігатися протягом кількох місяців у сухому мокротинні та гною. Ці мікроорганізми витримують нагрівання до 60 °С близько півгодини, а під впливом звичайних дезінфекційних засобів гинуть протягом 15 хв. Стрептококи мають багато антигенів; вони здатні продукувати такі біологічно активні позаклітинні речовини, як стрептолізини, стрептокіназу, гіалуронідазу та ін. Важливий компонент стрептококів групи А – протеїн М (основний фактор вірулентності) – є типоспецифічним антигеном. Він гальмує фагоцитарні реакції, безпосередньо негативно впливає на фагоцити, а

також зумовлює поліклональну активацію лімфоцитів й утворення антитіл із низьким ступенем авідності. Такі властивості протеїну М відіграють провідну роль у порушенні толерантності до тканинних ізоантигенів і розвитку автоімунної патології. Капсула клітинної стінки стрептокока складається з гіалуронової кислоти і є ще одним фактором вірулентності, захищаючи ці бактерії від протимікробної дії фагоцитів і полегшуючи адгезію до епітелію. До важливих факторів патогенності належить С-пептидаза, яка пригнічує активність фагоцитарних реакцій макроорганізму. Стрептококи групи А продукують еритрогенні токсини, що проявляють гемолітичну активність при руйнуванні еритроцитів, кардіоміоцитів. За певних умов (дія антибіотиків, антитіл, вплив лізоциму) бактерійні форми стрептокока здатні трансформуватися в L-форми, які резистентні до антибіотиків, можуть тривало персистувати в організмі людини і періодично реверсувати в початкові бактерійні форми. При неускладненій бешисі провідним етіологічним чинником хвороби є стрептокок, в ослаблених хворих можуть активуватися й інші збудники, насамперед стафілококи. Вони можуть інфільтрувати вміст бульозних елементів у пацієнтів із бульозною формою бешихи, а за наявності ерозій, гематом, некрозу шкіри — спричинювати гнійно-некротичні ускладнення.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом інфекції є хворі з різними стрептококовими інфекціями (фарингіт, скарлатина, стрептодермія, отит, бешиха та ін.), а також здорові носії патогенних стрептококів. Як правило, хворі на бешиху менше контагіозні, ніж хворі з іншими стрептококовими інфекціями.

Інфікування відбувається через шкіру і слизові оболонки в разі їх травмування, що особливо проявляється при первинній бешисі (екзогенний шлях). Ушкодження шкіри можуть мати характер незначних тріщин, подряпин, уколів, мікротравм і тому залишаються невиявленими. При бешисі обличчя стрептококи найчастіше проникають через мікротріщини в ніздрях або ділянки ушкодження зовнішнього слухового ходу, при ураженні нижніх кінцівок — через тріщини в міжпальцевих проміжках, на п'ятах або ділянки ушкодженої шкіри в нижній третині гомілок. Також вхідними воротами бешихової інфекції іноді можуть слугувати місця укусів комах, особливо при їх розчухуванні. Факторами передачі бешихи можуть бути забруднені стрептококами одяг, взуття, перев'язувальні матеріали, нестерильні медичні інструменти та ін. Майже у третини захворілих реєструють контактне зараження виділеннями з носоглотки (за наявності стрептококового ураження носової, ротової порожнини або бактеріоносійства) із подальшим занесенням збудників на ушкоджену шкіру. У деяких випадках збудник на шкіру і в підшкірну жирову клітковину потрапляє лімфогенним і гематогенним шляхами із будь-якого джерела стрептококової інфекції (ендогенний шлях).

Бешиха спостерігається повсюдно у вигляді спорадичних випадків. Основний контингент хворих — це особи віком 50 років і старше (сумарно становлять більше половини всіх пацієнтів, яких госпіталізують із цією нозологічною формою). Серед хворих на первинну бешиху переважають особи, які працюють фізично. Найвищу захворюваність зареєстровано серед слюсарів, вантажників, водіїв автомобільного транспорту, каменярів, теслярів, прибиральниць, домогосподарок, працівників кухні, електромонтерів і представників інших професій, пов'язаних із частим травмуванням і забрудненням шкірних покривів, а також різкими змінами температури й вологості повітря. Жінки хворіють на бешиху частіше, ніж чоловіки (відповідно 60—65 % і 35—40 %). Установлено чітко виражену літньо-осінню сезонність із максимумом захворюваності з липня по жовтень (за цей час реєструють до 70 % випадків від загальної кількості бешихи за рік). Після перенесеного гострого захворювання імунітет не формується.

Хронічна форма розвивається в осіб похилого віку, пацієнтів з імунодефіцитом, цукровим діабетом, хронічним алкоголізмом, грибковими інфекціями шкіри, ураженням вен нижніх кінцівок і порушенням лімфовідтоку (наприклад, після мастектомії, оперативних втручань на органах малого таза, шунтування судин).

## ПАТОГЕНЕЗ

Установлено, що схильність до бешихи має генетичний характер і є одним із варіантів спадково детермінованої реакції на стрептокок. Існує думка, що широкий спектр антигенів може взаємодіяти з антигенами II класу системи HLA, а також варіабельними ділянками В-ланцюга (VB-рецепторами) тимусзалежних лімфоцитів, зумовлюючи їх проліферацію і тим самим призводячи до значного викиду цитокінів, особливо таких, як ФНП-α і γ-інтерферон. Ця гіперпродуктивна реакція спричиняє системну дію на макроорганізм і призводить до руйнівних наслідків. Виявлено, що генетична схильність до бешихи у низці випадків може реалізуватися лише в осіб похилого віку на тлі повторної сенсибілізації до стрептокока і наявності інволютивно-дегенеративних вікових змін.

Бешиха зазвичай перебігає на тлі вираженої сенсибілізації до β-гемолітичного стрептокока, супроводжується формуванням фіксованих імунних комплексів у дермі, у тому числі периваскулярно. Інфекційно-алергійний та імунокомплексний механізми запалення зумовлюють серозний або серозно-геморагічний характер захворювання, що супроводжується гіперемією, значним набряком й інфільтрацією уражених ділянок шкіри і підшкірної жирової клітковини. У патологічний процес також залучаються лімфатичні (лімфангіт), артеріальні (артерит) і венозні (флебіт) судини. Уражені лімфатичні судини набряклі, розширені внаслідок скупчення в них серозного чи геморагічного ексудату. За ходом лімфатичних судин у разі виникнення лімфангіту відзначається набряк підшкірної жирової клітковини. Загальна дія стрептококової інфекції при бешисі проявляється гарячкою, інтоксикацією, токсичним ураженням внутрішніх органів. Поширюючись по лімфатичних і кровоносних судинах, стрептококи за певних умов можуть спричинити появу вторинних органних гнійних ускладнень — процес може перебігати із гній-

ною інфільтрацією сполучної тканини, аж до утворення абсцесів (флегмонозна форма), а також некрозу ділянок тканини (гангренозна форма). Приєднання гнійного запалення завжди свідчить про ускладнений перебіг хвороби.

При рецидивних формах бешихи основний шлях інфікування — ендогенний. У міжрецидивний період збудник бешихи зберігається в організмі у вигляді латентної (дрімливої) інфекції, у стінках вен (при варикозі або тромбофлебіті) і лімфатичних судин, рубцях на шкірі, трофічних виразках та інших місцевих вогнищах. На сьогодні цю інфекцію пов'язують з L-формами стрептококів, здатними тривало зберігатися в клітинах СМФ, а також у макрофагах шкіри в ділянці стабільної локалізації вогнища бешихи. Під впливом провокувальних чинників, які ослаблюють імунну систему макроорганізму, відбувається реверсія L-форм у вегетативні бактерійні форми стрептокока, що призводить до рецидиву хвороби. Ось чому бешиха, яка часто рецидивує, — це хронічна стрептококова інфекція, що періодично маніфестує черговим рецидивом. У радикально прооперованих із приводу пухлин молочної залози жінок є чітко виражений провокувальний чинник — стійкий лімфостаз верхніх кінцівок, зумовлений порушення лімфовідтоку внаслідок видалення й ушкодження лімфатичних колекторів під час операції (постмастектомічний синдром).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 вирізняють:

A46 Бешиха

O86.8 Післяпологова бешиха

Залежно від клінічних симптомів виділяють первинну, повторну і хронічну бешиху. Крім того, у діагнозі вказують локалізацію і поширення запального процесу, характер переважного місцевого ураження (еритематозне, бульозне, геморагічне та їх поєднання), ступінь тяжкості, розвиток ускладнень, до яких належить флегмона або гангрена. При первинній і повторній бешисі, для яких екзогенний шлях інфікування є основним, вдається визначити інкубаційний період (як час від моменту ушкодження шкіри до появи перших симптомів хвороби), що становить від 2—3 до 5—7 днів.

***Первинна бешиха*** — це епізод, який виникає вперше. ***Повторна бешиха*** спостерігається більше ніж через 2 роки після виникнення першого епізоду захворювання і не має з ним патогенетичного зв'язку. Клінічна картина цих форм бешихи подібна: захворювання починається гостро — зі швидкого підвищення температури тіла, нерідко ознобу, загальних проявів інтоксикації. Саме гарячка і вираженість інтоксикації визначають ступінь їх тяжкості. У тяжких випадках спостерігають тахікардію, зниження АТ, глухість тонів серця, нудоту і блювання як прояв токсичної міокардіопатії та енцефалопатії, зрідка — незначні менінгеальні ознаки. Місцеві прояви виникають пізніше, ніж загальні: лише через 6—24 год хворі починають відчувати в ураженій ділянці нетривале стягування шкіри, а потім розпирання, печіння, незначний біль. Лише в разі локалізації ураження на відкритих, доступних візуальному огляду частинах тіла (зазвичай на обличчі) хворі та їх оточення можуть одразу побачити невелику еритему. В інших випадках вони звертають на неї увагу лише після виникнення суб'єктивних місцевих відчуттів.

При *еритематозному* ураженні спочатку з'являється червона пляма, яка, швидко поширюючись, нерідко перетворюється на велику еритему яскраво-червоного кольору з нерівними ("язики полум'я", "географічна мапа") і чіткими (валик по периферії) контурами ураженої ділянки. Ця еритема на дотик підвищується над поверхнею незміненої шкіри. При порушенні лімфоовідтоку гіперемія має ціанотичний відтінок, при трофічних розладах дерми з лімфатично-венозною недостатністю — бурий. Шкіра в ділянці запалення інфільтрована, вилискує, напружена, гаряча на дотик, помірно болюча під час пальпації, більше по периферії. У спокої еритема майже безболісна. Набряк поширюється за межі еритеми і більше виражений на ділянках із розвиненою підшкірною жировою клітковиною (повіки, губи, статеві органи тощо). Розміри еритеми збільшуються внаслідок периферійного росту.

У разі *еритематозно-бульозного* чи *еритематозно-геморагічного* ураження на тлі еритеми з'являються відповідно пухирі або геморагії (мал. 54), а в разі виникнення *бульозно-геморагічного* ураження в пухирях виявляють геморагічний ексудат і фібрин. Пухирі мають різний розмір, зазвичай їх формується декілька. При ушкодженні чи мимовільному розриві пухирів витікає ексудат й оголюється ерозивна поверхня. Характерним є розвиток регіонарного лімфаденіту і лімфангіту. Лімфатичні вузли помірно болючі під час пальпації, еластичні. За ходом лімфатичних судин у разі виникнення лімфангіту на шкірі з'являється смугасте почервоніння, яке йде від вогнища ураження до регіонарного лімфатичного вузла; під час пальпації цього утвору визначають помірну болючість і щільність.

Гарячка й інтоксикація при первинній і повторній неускладненій бешисі без лікування тривають 3—7 днів. У разі *еритематозного* ураження місцеві прояви вщухають через 5—8 днів, при інших формах — через 10—14 днів. До залишкових ознак бешихи належать пігментація, лущення, незначний свербіж і пастозність шкіри, наявність сухих щільних кірок на місці бульозних елементів.



**Мал. 54.** Еритематозно-геморагічна бешиха правої нижньої кінцівки

У сучасних умовах найчастіше спостерігають бешиху нижніх кінцівок, рідше — обличчя, рук. При ураженні нижніх кінцівок патологічний процес розвивається на шкірі гомілок. Для цієї локалізації характерні всі види місцевих проявів. Лімфаденіт виникає в пахвинній ділянці на боці ураження. Так само при бешисі обличчя можуть спостерігатися всі вище перераховані варіанти місцевого ураження. Регіонарний лімфаденіт виявляють у підщелепній ділянці; лімфангіт виражений менше, ніж при локалізації бешихи на нижніх кінцівках. Іноді запалення охоплює й ділянки волосистої частини голови. У разі виникнення патологічного вогнища на верхній кінцівці частіше спостерігають еритематозне ураження, відповідний пахвовий лімфаденіт. Ця локалізація є частою у жінок після мастектомії.

Украй рідко розвивається бешиха тулуба, яка зазвичай має низхідний характер (при переході з верхніх кінцівок або ділянки шиї). В окремих випадках вона поширюється з нижніх кінцівок. Ізольована бешиха тулуба є казуїстичною. Зрідка реєструють бешиху зовнішніх статевих органів, яка зазвичай виникає внаслідок переходу запального процесу із прилеглих ділянок шкіри (стегно, живіт). У доантибіотичну еру бешиха жіночих статевих органів була бичем пологових відділень. Нині ураження статевих органів і промежини у жінок розвивається за наявності рубцевих змін після оперативних втручань на органах малого таза. Досить тяжко перебігає бешиха зовнішніх статевих органів у чоловіків через швидкий розвиток лімфостазу. Гангренозних змін чоловічих геніталій при своєчасно розпочатій ефективній антибіотикотерапії, як правило, немає.

Особливо небезпечною є поява бешихи у новонароджених і дітей першого року життя, яка часто має поширений або блукаючий характер. У новонароджених патологічний процес частіше локалізується в ділянці пупка і протягом 1—2 діб поширюється на нижні кінцівки, сідниці, спину і весь тулуб. Швидко наростають виражена інтоксикація, гарячка, можуть виникати судоми. Нерідко розвивається сепсис. Летальність украй висока.

***Хронічна бешиха*** характерна для уражень кінцівок, особливо нижніх. Проявляється рецидивами з тією само локалізацією запального процесу, який виникає в найближчі 2 роки після первинної бешихи і надалі прогресує. У деяких випадках первинної або повторної бешихи кінцівок регіонарний лімфаденіт та інфільтрація шкіри зберігаються довго, що свідчить про ризик раннього рецидиву захворювання. Тривале збереження стійкого набряку є ознакою лімфостазу. Якщо при формуванні хронічної форми бешихи перебіг перших епізодів рецидиву подібний до такого при первинній бешисі, то в міру збільшення їх частоти спостерігають ослаблення вираженості загальнотоксичного синдрому, температурної реакції (аж до випадків відсутності навіть субфебрилітету), виникнення нерельєфної тьмяної еритеми без набряку, слабо відмежованої від неуражених ділянок шкіри, а також наявність наслідків перенесеної раніше бешихи. При частих рецидивах шкіра атрофується або стовщується, венозна недостатність, слоновість та інші зміни наростають.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення бешихи умовно поділяють на місцеві й загальні. Перші виникають безпосередньо в патологічному вогнищі або поблизу нього. До них належать абсцеси, флегмони, поверхневі або глибокі некрози шкіри (мал. 55), некротичний фасцикуліт, гангрена, нагноєння бульозних елементів. Як правило, перераховані ускладнення розвиваються в гострий період захворювання й обтяжують загальний стан пацієнтів. При бешисі обличчя найчастіше виникають абсцеси повік або носо-сльозової протоки. Гангрена може спостерігатися в разі додаткового ураження стафілококами (нома). До ускладнень бешихи обличчя також належать синус-тромбоз, синусити, отит, мастоїдит. У доантибіотичну еру натяжчим ускладненням цієї локалізації був менінгіт.



**Мал. 55. Ускладнення бульозно-геморагічної бешихи нижньої кінцівки** (некроз шкіри)

Загальні ускладнення пов'язані з гематогенним поширенням збудника і можуть бути як одиничними, так і множинними. В останньому випадку вони зумовлені сепсисом і виникають як множинні вогнища інфекції в різних органах, ІТШ. Виділяють такі види ускладнень: ниркові (вогнищевий нефрит, стрептококовий дифузний гломерулонефрит), плевро-легеневі (вогнищеві пневмонії, абсцес легень, плеврит), серцеві (найчастіше ендокардит), очні (кератит, дакріоцистит, іридоцикліт, панофтальміт, ретроорбітальна флегмона), суглобові (септичні артрити, бурсити).

До наслідків перенесеної бешихи належить лімфостаз, який у разі прогресування може призвести до розвитку вираженої вторинної лімфедеми (слоновість, або елефантіаз). З інших залишкових ознак і наслідків бешихи відзначають трофічні розлади шкіри на місці ураження (стоншення шкіри, її пігментація, зниження функціональної активності сальних і потових залоз), ущільнення (індурація) шкіри, порушення венозного кровотоку.

Прогноз для життя у пацієнтів із первинною і повторною бешихою на сучасному етапі є сприятливим. Ускладнення інфекції зазвичай не загрожують життю, і в більшості випадків після лікування антибіотиками одужання відбувається без ускладнень. Однак бешиха часто посилює клінічний перебіг супутніх хронічних хвороб у пацієнтів похилого і старечого віку й в окремих випадках спричинює смерть (наприклад, унаслідок стрептококового сепсису, загострення

ІХС тощо). У близько 20 % пацієнтів бешиха набуває хронічного перебігу, що часто призводить до значного зниження якості життя і навіть до інвалідизації хворого.

## ДІАГНОСТИКА

Здебільшого діагноз бешихи встановлюють на підставі типових *клініко-анамнестичних даних:*

- гострий початок з гарячки та інтоксикації, пізніше виникнення місцевих проявів;
- наявність у пацієнта своєрідних ознак запалення шкіри (еритема із чіткими контурами — "язики полум'я", "географічна мапа" і запальним валиком по периферії, поява бульозних і геморагічних елементів, відсутність болю у спокої), лімфангіту і регіонарного лімфаденіту;
- наявність вхідних воріт при первинній бешисі й такій, що раніше спостерігалась одноразово (повторна бешиха), або аналогічного патологічного стану, що кілька разів повторюється (при хронічній бешисі).

Під час електричної термометрії спостерігають підвищення температури на місці виникнення еритеми не менше ніж на 1 °С порівняно із ділянками здорової шкіри.

Гематологічні зміни у хворих на бешиху характеризуються нейтрофільним лейкоцитозом зі зрушенням лейкоцитарної формули вліво, токсичною зернистістю нейтрофілів на самому початку захворювання з подальшим наростанням у період розпалу хвороби, а також збільшенням ШОЕ. У разі нормалізації температури тіла кількість лейкоцитів зменшується до норми, хоча нейтрофільоз зі зрушенням формули вліво ще деякий час зберігається. У більшості пацієнтів показники периферичної крові повністю нормалізуються через 7—10 днів від початку етіотропної терапії. Зміни показників сечі, ЕКГ та інших даних зумовлені тяжкістю перебігу, клінічною ситуацією.

*Специфічна діагностика* зазвичай недоцільна. Посів крові показаний за підозри на сепсис. Іноді в розвинених країнах при атиповому перебігу бешихи виконують біопсію ураженої ділянки.

## ЛІКУВАННЯ

Лікування бешихи проводять з урахуванням клінічної форми і тяжкості перебігу захворювання. Провідним його напрямом є антибактерійна терапія. Хоча іноді з поверхні шкіри крім β-гемолітичного стрептокока виділяють ще й стафілококи, більшість клініцистів заперечує необхідність застосування при бешисі захищених пеніцилінів. Так само недоцільним вважають використання в типових випадках захворювання антибактерійних засобів, що діють на метицилінрезистентні штами стафілококів.

При первинній і повторній бешисі препаратом вибору залишається пеніцилін, який призначають у дозі не менше 1 млн ОД 6 разів на добу внутрішньом'язово протягом не менше ніж 7—10 днів, а іноді й довше. Однак через певні технічні проблеми (необхідність частого парентерального введення) його застосування обмежується переважно лікуванням у стаціонарі. Можливе використання амінопеніцилінів (ампіцилін по 0,5—1,5 г 4 рази на добу або амоксицилін по 1,0 г 2 рази на добу внутрішньом'язово), цефалоспоринів (цефтріаксон по 0,5—1,0 г 2 рази на добу, або цефотаксим по 1—2 г 3—4 рази на добу, або цефтазидим по 0,5—2,0 г 2—3 рази на добу внутрішньом'язово).

У разі нетяжкого перебігу показана пероральна антибіотикотерапія амінопеніцилінами (ампіцилін по 0,25—0,5 г 4 рази на добу, амоксицилін по 0,5—1,0 г 1 раз на добу). Також можливе застосування цефалоспоринів усередину (цефадроксил по 1,0—2,0 г 1—2 рази на добу, цефалексин по 0,25—0,5 г 2—4 рази на добу, цефуроксим по 0,25—0,5 г 2 рази на добу, цефіксим по 0,4 г 1 раз на добу або по 0,2 г 2 рази на добу). Після зникнення клінічної симптоматики бешихи і нормалізації температури тіла рекомендується вживати ці антибактерійні препарати ще не менше ніж 3 дні.

При первинній бешисі, особливо в разі алергії до пеніциліну, всередину призначають азитроміцин по 0,5 г 1 раз у 1-й день, із 2-го по 5-й день — по 0,25 г, або мідекаміцин по 0,4 г 3 рази на добу, або джозаміцин по 1—2 г 2—3 рази на добу, або кларитроміцин по 0,5—1 г 2 рази на добу, або рокситроміцин по 0,15 г 2 рази на добу. Рекомендують також вживати ципрофлоксацин по 0,5—0,75 г 2 рази на добу або офлоксацин по 0,2—0,4 г 2 рази на добу протягом 7—10 днів.

У разі еритематозно-бульозного ураження при первинній чи повторній формі бешихи проводять таке само антибактерійне, а також місцеве лікування. У гострий період рекомендують обмеження рухів, особливо при бешисі нижніх кінцівок. Необхідним є підвищене положення кінцівки для поліпшення венозного відтоку і зменшення набряку. Пухирі не рекомендується розкривати, оскільки ерозії, що утворюються при бешисі, погано і дуже повільно гояться. Ранова поверхня поступово підсихає, і під зморщеною покришкою утворюються нові шари епідермісу. На ерозії найкраще накладати пов'язки з гіпертонічним розчином натрію хлориду, 0,02 % розчином фурациліну, хлорофіліптом, розчиненим в олії або спирті, та змінювати їх протягом дня кілька разів. Після того як уражена поверхня підсихає і з'являються грануляції, рани періодично змащують 10 % метилурациловою маззю чи спреєм хлорофіліпту для прискореного загоювання ерозованих поверхонь.

При будь-якій неускладненій бешисі протипоказано застосовувати місцеві препарати, що містять речовини, які посилюють ексудацію і спричинюють утворення та розриви пухирів, туге бинтування кінцівок.

Показана пероральна детоксикація; при тяжкому перебігу бешихи проводять активну внутрішньовенну дезінтоксикаційну терапію за загальними правилами.

Окрім етіотропних препаратів пацієнтам із геморагічними ураженнями призначають вітамінні комплекси, що укріплюють судинну стінку, наприклад аскорутин. Також застосовують сучасні антигістамінні засоби.

Із фізіотерапевтичних методів можна застосовувати суберитемні дози УФО. При вираженому регіонарному лімфаденіті або інтенсивному больовому синдромі в осіб без супутніх захворювань ССС іноді

використовують УВЧ-терапію (3—6 сеансів на ділянку ураження або регіонарні лімфатичні вузли).

У разі виникнення гнійних місцевих ускладнень проводять стандартне хірургічне лікування.

Лікування хронічної форми бешихи слід проводити в умовах стаціонару. Обов'язковим є призначення резервних антибіотиків, які не застосовували при лікуванні попередніх рецидивів. Іноді при частому рецидивуванні потрібно призначити кілька курсів різних антибактерійних препаратів. Крім цього можна застосовувати нормальний поліспецифічний людський імуноглобулін, що містить широкий спектр нейтралізувальних антитіл до антигенів стрептококів.

При хронічній бешисі насамперед потрібно провести агресивну терапію супутніх захворювань, що сприяють хронізації (мікози, венозна недостатність, тромбофлебіти та ін.), або досягти компенсації цукрового діабету. Необхідними заходами є виявлення і санація хронічних вогнищ стрептококової інфекції в організмі. Також показана імунокоригувальна терапія, але перелік препаратів, тривалість їх застосування і дозування кожного разу потребують індивідуального підходу з оцінюванням змін в імунограмі, вираженості супутніх захворювань тощо.

## ПРОФІЛАКТИКА

Як правило, традиційні методи лікування бешихи, що ліквідують гострі прояви хвороби, на жаль, не запобігають її подальшим рецидивам. Тому після закінчення курсу лікування первинної чи повторної бешихи, перед виписуванням пацієнтів зі стаціонару слід провести клініко-імунологічне оцінювання можливості рецидивування бешихи і залежно від її результатів розробити індивідуальний план профілактичних заходів.

При первинній, повторній або хронічній бешисі, яка рідко рецидивує, основну увагу приділяють лікуванню супутніх захворювань шкіри (особливо мікозів) і периферичних судин, а також санації виявлених вогнищ хронічної інфекції (тонзиліт, отит, синусит, флебіт та ін.). Якщо бешиха часто рецидивує, здійснюють другий етап заходів, спрямований на запобігання реінфекції і відновлення нормальної реактивності організму. Звичайні заходи профілактики бешихи в осіб, схильних до цього захворювання, полягають у ретельному дотриманні особистої гігієни: запобігання виникненню мікротравм, попрілостей, переохолодженню та ін.

Основою профілактики хронічної рецидивної бешихи є систематичне циклічне введення пеніцилінів пролонгованої дії (бензатин бензилпеніциліну + бензилпеніциліну новокаїнова сіль, відомій як біцилін-5). При виражених залишкових симптомах бешихи біцилін-5 у дозі 1,5 млн ОД призначають 1 раз на місяць упродовж 4—6 міс. після клінічного одужання. У разі вираженої сезонності рецидивів (весна-літо) біцилін-5 у тій само дозі 1 раз на місяць уводять внутрішньом'язово, починаючи не пізніше ніж за 1 міс. перед початком сезонності захворювання у конкретного пацієнта. При частому рецидивуванні біцилін-5 уводять теж 1 раз на місяць у тій само дозі протягом 2—3 років для запобігання реінфекції і розвитку пізніх рецидивів. Тривале введення цього препарату у вогнищах хронічної стрептококової інфекції пригнічує реверсію L-форм стрептокока в його початкову бактерійну форму, що зазвичай призводить до розвитку ранніх рецидивів. Запобігання реверсії L-форм надалі супроводжується елімінацією стрептокока з організму хворих.

На тлі безперервної біцилінопрофілактики бешихи періодично проводять комплексну імунопрофілактику, спрямовану на стимуляцію імунітету і природної антиінфекційної резистентності, а також фізіотерапевтичні процедури для ліквідації набряку, лімфостазу. Перелік препаратів для імунокоригувальної профілактики, тривалість їх застосування і дозування кожного разу потребують індивідуального підходу з оцінюванням змін в імунограмі, вираженості супутніх захворювань тощо.

Проте і це не завжди є достатнім для досягнення стійкої багаторічної ремісії. На жаль, за наявності виражених місцевих розладів в ураженій ділянці (трофічні виразки, посттромбофлебітний синдром, хронічна екзема) досягається лише нестійка ремісія і після відміни біциліну-5 рецидиви нерідко виникають знову. Тому в цих випадках необхідно ставити питання про проведення біцилінопрофілактики в режимі "нон-стоп".

Побічні симптоми при біцилінопрофілактиці бешихи визначаються лише у 6—8 % хворих і полягають у появі почервоніння і свербежу шкіри в місці ін'єкції, підвищенні температури тіла до субфебрильних цифр, незначної загальної слабості. Значно рідше спостерігають алергійний висип. Призначення гіпосенсибілізувальних препаратів внутрішньом'язово за 15—20 хв до введення біциліну-5 зазвичай запобігає появі алергійних реакцій.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Бешиха — антропонозне інфекційне захворювання, що є однією з форм ураження β-гемолітичними стрептококами групи А, характеризується серозним чи серозно-геморагічним вогнищевим запаленням шкіри і/або слизових оболонок з переважанням ексудації, розвитком лімфаденіту і лімфангіту, гарячкою, загальнотоксичними проявами й може перебігати в гострій і хронічній формах.
- Натепер бешиха є убіквітарно поширеним, відносно малоконтагіозним інфекційно-алергійним захворюванням, найчастішою контактною інфекцією людини, проте у зв'язку з наявністю у значної кількості пацієнтів рецидивів, а також частим виникненням тяжких ускладнень і залишкових ознак хвороби ця патологія набуває великого соціально-медичного значення. Захворюваність становить у середньому 15—20 осіб на 10 тис. населення.
- Збудник бешихи — β-гемолітичний стрептокок групи А. Особливості його антигенної структури, наявність факторів агресії, L-форм нерідко призводять до розвитку автоімунного компонента і хронізації процесу.

- Джерелом інфекції є пацієнти з різними стрептококовими інфекціями, а також носії патогенних стрептококів. Інфікування відбувається через шкіру і слизові оболонки в разі їх травмування (екзогенний шлях). Факторами передачі бешихи слугують забруднені стрептококами руки, одяг, взуття та ін. Схильність до бешихи та, особливо, її рецидивування має генетичний характер. При рецидивних формах захворювання провідним шляхом інфікування є ендогенний.
- Основний контингент хворих на бешиху — це особи віком 50 років і старше, пацієнти, які працюють фізично і праця яких пов'язана із частим травмуванням і забрудненням шкірних покривів, а також різкими змінами температури й вологості повітря. Жінки хворіють на бешиху частіше, ніж чоловіки. Встановлено літньо-осінню сезонність захворювання.
- Бешиха зазвичай перебігає на тлі вираженої сенсибілізації до β-гемолітичного стрептокока, супроводжується формуванням фіксованих імунних комплексів у дермі, периваскулярно. Інфекційно-алергійний та імунокомплексний механізми запалення зумовлюють серозний або серозно-геморагічний характер захворювання, що супроводжується гіперемією, значним набряком й інфільтрацією уражених ділянок шкіри і підшкірної жирової клітковини. У патологічний процес також залучаються лімфатичні (лімфангіт), артеріальні (артерит) і венозні (флебіт) судини.
- Схильність до бешихи має генетичний характер і є одним із варіантів спадково детермінованої реакції на стрептокок; у низці випадків вона може реалізуватися лише в осіб похилого віку на тлі повторної сенсибілізації до стрептокока і наявності інволютивно-дегенеративних вікових змін. Рецидивна бешиха — це хронічна стрептококова інфекція, яка періодично маніфестує черговими рецидивами захворювання.
- Діагноз бешихи встановлюють на підставі типових клініко-анамнестичних даних: гострого початку з гарячки та інтоксикації, пізнішого виникнення місцевих проявів, наявності у пацієнта своєрідних ознак запалення шкіри (еритема із чіткими контурами — "язики полум'я", "географічна мапа" і запальним валиком по периферії, поява бульозних і геморагічних елементів, відсутність болючості у спокої), лімфангіту і регіонарного лімфаденіту, наявність вхідних воріт при первинній бешисі й такій, що раніше спостерігалась одноразово (повторна бешиха), або аналогічного патологічного стану, що кілька разів повторюється (при хронічній бешисі).
- Ускладнення бешихи поділяють на місцеві і загальні. До місцевих належать абсцеси, флегмони, поверхневі або глибокі некрози шкіри, некротичний фасцикуліт, гангрена, нагноєння бульозних елементів. Серед загальних ускладнень виділяють такі: вогнищевий нефрит, дифузний гломерулонефрит, вогнищеві пневмонії, абсцес легень, плеврит, ендокардит, кератит, дакріоцистит, іридоцикліт, панофтальміт, ретроорбітальна флегмона, септичні артрити, бурсити. До наслідків перенесеної бешихи належить лімфостаз, який у разі прогресування може призводити до розвитку вираженої вторинної лімфедеми (слоновість, або елефантіаз).
- Провідний напрям лікування бешихи — антибактерійна терапія. Антибіотиком вибору є пеніцилін; також застосовують амінопеніциліни, цефалоспорини, макроліди, фторхінолони. Місцеве лікування не показане, його проводять лише при розриві пухирів.
- Основою профілактики рецидивування бешихи є систематична біцилінопрофілактика, санація хронічних вогнищ інфекції, стабілізація хронічних захворювань, що сприяють рецидивам, корекція імунного статусу.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Наведіть сучасне визначення бешихи.
2. Яка актуальність бешихи на сучасному етапі?
3. Опишіть етіологію бешихи.
4. Опишіть епідеміологію бешихи.
5. Які основні положення патогенезу бешихи?
6. Назвіть клінічні прояви і класифікацію захворювання.
7. Які ускладнення виникають при цій патології?
8. Назвіть принципи клінічної діагностики бешихи.
9. Назвіть принципи лікування первинної і повторної бешихи.
10. Укажіть особливості місцевого лікування захворювання.
11. Назвіть принципи лікування хронічної бешихи.
12. Яких заходів уживають для профілактики хронічної форми бешихи?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Який мікроорганізм є збудником бешихи?**

A. Вірус

B. Стафілокок

C. Стрептокок

D. Рикетсія

E. Грибок

**2. Які особи не належать до групи ризику захворювання на бешиху?**

A. Пенсіонери

B. Домогосподарки

C. Школярі

D. Слюсарі

E. Будівельники

**3. Основним шляхом інфікування при хронічній бешисі є:**

A. Аліментарний

B. Повітряно-краплинний

C. Контактний

D. Ендогенний

E. Трансмісивний

**4. Які патогенетичні зміни не характерні для неускладненої бешихи?**

A. Наявність регіонарного лімфаденіту

B. Наявність лімфангіту

C. Серозний характер запалення

D. Геморагічний компонент запалення

E. Гнійний характер запалення

**5. До характерних клінічних проявів бешихи належить:**

A. Флегмона шкіри

B. Наявність гепатоспленомегалії

C. Виникнення місцевих симптомів до появи гарячки

D. Затримка розвитку місцевих проявів відносно гарячки

E. Наявність діареї

**6. Еритема при бешисі:**

A. Має характер "язиків полум'я"

B. Має характер "бичачого ока"

C. Не має чітких контурів

D. Не підвищується над поверхнею шкіри

E. Сильно болюча у спокої

**7. Бешиха клінічно не може бути класифікована як:**

A. Первинна

B. Еритематозна

C. Хронічна

D. Еритематозно-бульозна

E. Вісцеральна

**8. У лікуванні бешихи препаратом вибору є:**

A. Метронідазол

B. Рибавірин

C. Пеніцилін

D. Лінкоміцин

E. Доксициклін

**9. Якій категорії хворих рекомендована багаторічна безперервна біциліноопрофілактика?**

A. Які перенесли первинну бешиху

B. Які перенесли повторну бешиху

C. У яких рецидиви виникають 1 раз на 3 роки

D. У яких рецидиви спостерігаються не менше 3 разів на рік

E. За наявності гепатомегалії

**10. Доза біциліну-5 внутрішньом'язово для профілактики рецидивів бешихи становить:**

A. 1,0 млн ОД 1 раз на добу

B. 0,5 млн ОД 1 раз на тиждень

C. 1,5 млн ОД 1 раз на місяць

D. 2,0 млн ОД 2 рази на добу

E. 1,5 млн ОД 1 раз на рік

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – C; **2** – C; **3** – D; **4** – E; **5** – C; **6** – A; **7** – E; **8** – C; **9** – D; **10** – C.

# БРУЦЕЛЬОЗ

Бруцельоз (лат. *brucellosis*) – інфекційно-алергійне захворювання, що супроводжується гарячкою, ураженням СМФ, судинної, нервової та інших систем й особливо частим залученням у патологічний процес опорно-рухового апарату.

Уперше збудника бруцельозу Micrococcus melitensis у 1886 р. виявив Д. Брюс. Із часом у 1906 і 1914 рр. від корів і свиней було виділено Bact. abortus bovis і Bact. abortus suis. У 1920 р. всіх збудників хвороби було включено до групи бруцел, а захворювання отримало назву бруцельоз.

Проблема бруцельозу протягом багатьох років залишається актуальною для сільського господарства і системи охорони здоров'я. Її соціально-економічна значущість визначається особливостями перебігу цього захворювання, а також основним контингентом ураження, а саме працездатним населенням, що зумовлено як професійними, так і соціальними чинниками. Однією із найяскравіших клінічних особливостей сучасного бруцельозу є наявність вираженої

тенденції до переходу захворювання в хронічну форму з подальшою інвалідизацією.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник бруцельозу належить до роду Brucella. Бруцели мають кілька видів: Br. melitensis, Br. abortus, Br. suis, Br. canis, Br. ovis, Br. neotomae, Br. pinnipediae, Br. cetaceae. Основними хазяїнами Br. melitensis є вівці й кози. У Br. abortus це велика рогата худоба, у Br. suis — свині, у Br. canis — собаки. Br. pinnipediae і Br. cetaceae виявляють у морських ссавців; у людей описані поодинокі випадки захворювання з переважанням уражень нервової системи. Ще два види бруцел (Br. ovis і Br. neotomae) для людини непатогенні.

Бруцели — грамнегативні бактерії невеликих розмірів, що вирізняються значним поліморфізмом (в одному препараті можна виявити як паличкоподібні, так і кокові варіанти), спор не утворюють, нерухливі, належать до внутрішньоклітинних паразитів. Ростуть на багатьох поживних середовищах, але дуже повільно (до 3 тиж.). Більшість лабораторних тварин (морські свинки, пацюки, миші) високочутливі до бруцел. Їм властиві значна мінливість і можливість переходити із S-форми в R- і L-форми. Стійкі до зовнішніх впливів. У воді зберігаються понад 2 міс., у бринзі — 2 міс., у вовні — до 4 міс. Швидко гинуть при кип'ятінні та під дією дезінфекційних засобів. Чутливі до антибіотиків тетрациклінової групи, стрептоміцину, рифампіцину, фторхінолонів, макролідів.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основне джерело інфекції для людини — мала й велика рогата худоба, а також свині. Найхарактернішою клінічною ознакою бруцельозу у сільськогосподарських тварин є аборт. Плід, плодові оболонки, навколоплідні води містять збудника бруцельозу у величезній кількості. У тварин, в яких відбувся аборт, упродовж 15 міс. можна виявити бруцел у патологічних виділеннях із пологових шляхів, у молоці, сечі й випорожненнях. Із виділеннями збудники потрапляють у навколишнє середовище, контамінують підстилку, корм, воду в місцях водопою, де заражаються інші тварини, що зумовлює виникнення епізоотичних спалахів.

Зараження людини відбувається контактним й аліментарним шляхами. Інфікування контактним шляхом особливо часто відбувається в разі потрапляння на шкіру навколоплідних вод (під час допомоги при отеленні, при догляді за новонародженими телятами, ягнятами). Найбільшу захворюваність спостерігають серед осіб, які мають тісний контакт із хворими на бруцельоз тваринами (чабани, пастухи, ветеринари, зоотехніки). Заразитися можна й під час переробки м'ясної сировини, шкіри, вовни хворих тварин (працівники м'ясокомбінатів, підприємств, на яких обробляють вовну). Бруцели проникають через найменші ушкодження шкіри. Небезпечними є сирі молочні продукти, овеча бринза, кумис та ін. Молоко слугує причиною інфікування багатьох людей, які професійно не пов'язані із тваринництвом. При цьому зараження відбувається через слизову оболонку ротоглотки, а не шлунка і кишок, тому що шлунковий сік згубно діє на бруцел. У більшості випадків бруцельоз — це професійне захворювання.

## ПАТОГЕНЕЗ

Потрапляючи в організм людини, бруцели не зумовлюють будь-яких виражених змін у місці проникнення. Перша фаза регіонарної інфекції, коли бруцели по лімфатичних шляхах досягають лімфатичних вузлів, відповідає інкубаційному періоду. Розмноження і накопичення бруцел відбувається переважно в лімфатичних вузлах. При гострому бруцельозі клінічна картина відповідає первинній бактеріємії (гематогенному занесенню). Підгострий бруцельоз характеризується повторною й багаторазовою бактеріємією з ознаками сенсибілізації. З течією крові збудник потрапляє в органи СМФ (печінка, селезінка, кістковий мозок), де утворюються нові вогнища інфекції з повторним потраплянням збудника в кров, що зумовлює появу гарячки й інтоксикаційного синдрому. При хронічному бруцельозі збудник потрапляє в різні органи й системи (ЦНС, статеву систему, опорно-руховий апарат). Для бруцельозу характерна алергійна перебудова організму — різко виражена гіперчутливість сповільненого типу, що зберігається тривалий час навіть після звільнення організму від збудника. Слід зазначити, що перехід гострого бруцельозу в хронічний зовсім необов'язковий, а розвитку хронічного бруцельозу не завжди передує гострий бруцельоз. Тривалість захворювання на бруцельоз не перевищує 2—3 роки. Надалі в результаті склеротичних змін в органах і тканинах спостерігають клінічні прояви (резидуальний бруцельоз). Тривалий рецидивний перебіг протягом багатьох років пов'язаний із реінфекціями. На прояви хвороби істотно впливає й вид бруцел, що спричинив захворювання. Найтяжчий перебіг зумовлений Br. melitensis.

Патоморфологічні зміни при бруцельозі поліморфні. Переважно зміни виявляють у сполучній тканині різних органів, характер і ступінь вираженості їх залежить від стадії розвитку патологічного процесу. У гострій стадії виникають ексудативно-запальні зміни серозного характеру в лімфатичних вузлах і внутрішніх органах (печінці, селезінці). Розвивається інфекційно-реактивний васкуліт. У підгострій і хронічній стадіях переважають продуктивно-запальні зміни з утворенням специфічних бруцельозних гранульом, переважно в опорно-руховому апараті, нервовій і статевій системах.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Для бруцельозу характерний поліморфізм клінічних проявів. Через це запропоновано багато клінічних класифікацій. Однак згідно з МКХ-10 розрізняють:

| | |
|---|---|
| F23.0 | Бруцельоз, спричинений Brucella melitensis |
| A23.1 | Бруцельоз, спричинений Brucella abortus |
| A23.2 | Бруцельоз, спричинений Brucella suis |
| A23.3 | Бруцельоз, спричинений Brucella canis |
| A23.8 | Інші форми бруцельозу |
| A23.9 | Бруцельоз, неуточнений |

Відповідно до найбільш вдалої клінічної класифікації Г.П. Руднєва виділяють такі варіанти перебігу бруцельозу: субклінічний, гострий, підгострий, хронічний, резидуальний.

*Субклінічний варіант* характеризується задовільним станом хворих. При ретельному обстеженні в окремих осіб можна виявити незначне збільшення периферичних лімфатичних вузлів. Такий перебіг часто властивий бруцельозу, спричиненому Br. abortus.

*Гострий варіант* розвивається після інкубаційного періоду тривалістю від 1 тиж. до 2 міс. Захворювання починається з підвищення температури тіла до високих цифр. Такий перебіг характерний для бруцельозу, спричиненого Br. melitensis. Температурна крива може бути різних типів: хвилеподібна, ремітивна, у деяких хворих — субфебрильна. Підвищення температури тіла супроводжується ознобом, вираженою пітливістю. Характерно, що навіть за наявності у хворого високої гарячки загальний стан його кращий, ніж це буває при інших інфекціях (грип, черевний тиф та ін.). Хворі задовільно, можна навіть сказати, відносно добре переносять високу температуру тіла. Відсутні й інші ознаки інтоксикації. До кінця 1-го тижня виявляють збільшення печінки й селезінки, генералізовану лімфаденопатію (лімфатичні вузли помірно збільшені, деякі з них чутливі під час пальпації). Основною ознакою на цьому етапі є відсутність чітких вогнищевих змін. Гострий бруцельоз може зрідка закінчуватися одужанням, але, як правило, переходить у підгострий і хронічний.

При *підгострому варіанті* бруцельозу окрім помірних симптомів інтоксикації, нападів помірної гарячки з'являються вогнищеві ураження у вигляді артритів, плекситів, невритів, уражень статевих залоз та ін. Характерним раннім симптомом ураження опорно-рухового апарату вважають патологічний процес у крижово-клубовому зчленуванні. Можливі несиметричні артрити й інших суглобів. Найчастіше виникає неврит сідничого нерва. Для невритів і плекситів також характерні несиметричні ураження. Дуже часто виникають орхіти, орхоепідидиміти, аднексити.

*Хронічний варіант* в одних випадках розвивається відразу, минаючи гостру стадію, в інших випадках ознаки хронічного бруцельозу з'являються через деякий час після гострого початку. Для хронічного бруцельозу характерне залучення в патологічний процес усе нових і нових органів та систем. Симптоми загальної інтоксикації відходять на задній план. Температура тіла частіше субфебрильна або нормальна протягом тижнів і місяців (період ремісії). Хворі скаржаться на підвищену дратівливість, депресивні прояви, поганий сон, астенізацію, зниження працездатності.

Можуть бути збільшені лімфатичні вузли, навіть глибоко розташовані (середостіння, мезентеріальні). При збільшенні мезентеріальних лімфатичних вузлів хворі скаржаться на біль за ходом кишок, при ураженні нервових сплетень (солярит) — на біль у надчеревній ділянці.

Ураження опорно-рухового апарату є найчастішим проявом хронічного бруцельозу. Хворих турбує біль у м'язах і суглобах. Розвиваються міозити. Під час пальпації частіше у м'язах кінцівок визначають болючі ділянки, у товщі м'язів промацують ущільнення. У підшкірній жировій клітковині попереково-крижової, стегнової та інших ділянок можна виявити вузлики або тяжі. Це так звані фіброзити, що виникають у результаті запального ураження сполучної тканини. Розміри фіброзитів різні — від горошини до квасолі, у деяких хворих вони мають діаметр від 5 до 10 см. При бруцельозі у патологічний процес дуже рідко залучається лише один суглоб. Переважно уражуються великі суглоби (кульшові, плечові, колінні, надп'ятково-гомілкові). Функція суглобів обмежена через біль, але конфігурація змінюється мало. Характерні для бруцельозу й бурсити, частіше ліктьових суглобів, тендовагініти, артрозо-артрити. Поступово можуть розвинутися анкілози й контрактури. Рухи в суглобах при цьому завдають болю, різко обмежені або повністю відсутні; суглоби збільшені в розмірі, деформовані.

Найтиповішими вважають ураження клубово-крижових зчленувань і хребта. Діагностичне значення сакроілеїтів дуже велике, тому що інші етіологічні агенти зумовлюють їх дуже рідко. Для виявлення сакроілеїтів існує низка діагностичних критеріїв. Інформативним є симптом Еріксена, суть якого полягає в тому, що хворого вкладають на перев'язувальний стіл і натискають на гребінь клубової кістки у положенні на боці або здавлюють обома руками передні верхні гребені клубових кісток у положенні на спині. При однобічному сакроілеїті біль виникає на боці ураження, при двобічному — з обох боків. Використовують також симптом Нахласа; при цьому хворого укладають на живіт і згинають ноги в колінних суглобах. Під час піднімання кінцівки з'являється біль в ураженому клубово-крижовому зчленуванні. Симптом Джона—Бера виявляють так: хворий перебуває в положенні на спині; при натисканні на лобковий симфіз перпендикулярно вниз з'являється біль у клубово-крижовому зчленуванні.

При бруцельозі можливі ураження периферичної нервової системи (радикуліти, неврити), вегетативної нервової системи у вигляді адинамії, пітливості. У деяких випадках спостерігають психічні розлади. Бруцельозні психози перебігають тривало, із загостреннями.

Можливі ураження ССС: васкуліти, порушення серцевого ритму.

Також спостерігають ураження статевих органів. У чоловіків — орхіти, епідидиміти, зниження статевої функції. Орхіти частіше бувають однобічними, супроводжуються сильним болем і збільшенням яєчка. У жінок — аднексити, сальпінгіти, ендометрити. Можливі передчасні пологи, мимовільні аборти, безпліддя. Водночас слід зазначити, що жінки, які страждають на бруцельоз, можуть завагітніти й народити цілком здорових дітей. Діти під час пологів і при грудному вигодовуванні бруцельозом не заражаються.

Іноді спостерігають ураження очей: ірити, хоріоретиніти, увеїти, кератити та ін.

У клінічній картині наслідків бруцельозу (резидуальний бруцельоз) перше місце посідають скарги на підвищену втомлюваність, загальну слабість, дратівливість. Хворих турбують порушення сну, погір-

шення пам'яті, підвищена пітливість, судинні розлади — похолодання кінцівок, швидке утворення синців. На цій стадії збудника в організмі хворого вже немає.

## ДІАГНОСТИКА

Збудник бруцельозу при гострих і підгострих формах може бути виділений із крові, кісткового мозку та інших біологічних субстратів. Однак бактеріологічні методи дослідження складні й потребують спеціальних умов, у тому числі підвищеного захисту лаборантів. Ріст бруцел відбувається повільно, протягом 1 міс.

Із серологічних реакцій найінформативнішою є реакція аглютинації, яка має дві модифікації — реакція Райта, яку виконують у пробірці, і реакція Хеддлсона, яку проводять на склі й оцінюють в якісних поняттях. При гострому варіанті перебігу бруцельозу антитіла починають виявлятися на 2-му тижні хвороби й надалі титр їх наростає. Діагностичним вважається титр не менше ніж 1 : 200 (реакція Райта) і не менше ніж ++ (реакція Хеддлсона). Більш чутливими для діагностики є РЗК і РНГА, які дають змогу віддиференціювати хворобу від поствакцинальних змін. У світі широко застосовують також дослідження крові на антитіла різних класів за допомогою ІФА і проводять ПЛР.

З алергологічних методів діагностики бруцельозу використовують реакцію Бюрне шляхом внутрішньошкірного введення бруцеліну (фільтрату бульйонної культури збудника). Реакцію оцінюють за величиною набряку: при діаметрі менше ніж 1 см реакція вважається сумнівною, при 1—3 см — слабкопозитивною, понад 3 см — позитивною). Внутрішньошкірна проба, як правило, стає позитивною до кінця 1-го місяця захворювання. Варто враховувати, що постановка алергологічної проби може зумовлювати появу антитіл або наростання їх титру. Негативні результати проби Бюрне дають змогу виключити діагноз бруцельозу. Іноді у хворих, яким проводили пробу Бюрне, спостерігають загострення хвороби.

## ЛІКУВАННЯ

Терапія залежить від форми хвороби. При гострій формі бруцельозу необхідно призначати антибіотики в досить високих курсових дозах. Недостатні дози й передчасна відміна препаратів зумовлює розвиток хронічного бруцельозу. ВООЗ на сьогодні рекомендує у дорослих одночасне застосування доксициклін 0,1 г на добу в поєднанні з рифампіцином по 0,6—0,9 г на добу протягом 6 тиж. Можливе призначення доксициклін по 0,1 г на добу протягом 6 тиж. у поєднанні зі стрептоміцином по 1 г на добу внутрішньом'язово впродовж 2—3 тиж. Останній варіант антибактерійної терапії вважається ефективнішим для запобігання рецидиву; у ньому можлива заміна доксициклін на ципрофлоксацин чи стрептоміцин на гентаміцин або амікацин у відповідних дозах. Комплексна терапія бруцельозу не виключає рецидивів захворювання. Рецидиви частіше виникають через 7—8 міс., а іноді через 1—2 роки після проведеного курсу лікування.

Проводять також патогенетичну терапію, яка включає застосування детоксикаційних і протизапальних засобів. При виражених запальних змінах (орхіт, неврити та ін.) призначають ГКС протягом 2—3 тиж.

При хронічних формах застосування антибіотиків виправдане лише за наявності гарячки. Найефективнішою є вакцинотерапія, яка не лише дає десенсибілізувальний ефект, а й стимулює імуногенез. Вакцину вводять підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно. Метод уведення, а також дозу вакцини визначають у кожному випадку індивідуально. Для стимуляції резистентності організму застосовують метилурацил та інші препарати, проводять фізіотерапію: електрофорез, парафінові аплікації, лікувальну гімнастику, лікувальний масаж, сірководневі й радонові ванни, грязелікування.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Неспецифічна профілактика* спрямована на зниження захворюваності на бруцельоз сільськогосподарських тварин. Основою профілактики має бути комплекс санітарно-ветеринарних заходів. Під час роботи із хворими тваринами потрібно використовувати захисний одяг і дезінфекційні засоби.

*Специфічна профілактика.* Розроблено живу бруцельозну вакцину, але після її застосування формується лише нетривалий імунітет. Вакцину на основі штаму 19 Br. abortus застосовують виняткова для вакцинації сільськогосподарських тварин. До введення живої бруцельозної вакцини людині потрібно ставитися з великою обережністю, оскільки після щеплення пацієнти часто скаржилися на погіршення самопочуття, що проявляється артралгіями, невралгіями, лімфаденопатією. На сьогодні вчені працюють над створенням хімічних й інактивованих корпускулярних вакцин проти бруцельозу.

### ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Бруцельоз — зооантропонозна інфекція. Зараження людини відбувається контактним та аліментарним шляхами. Збудник проникає через мікроушкодження шкіри і слизових оболонок ротової порожнини.
- Бруцельоз характеризується поліморфізмом клінічних проявів, проте одним із провідних є симптом тривалої гарячки при маловираженій інтоксикації. При хронічній формі бруцельозу виявляють ознаки ураження різних органів і систем, насамперед опорно-рухового апарату.
- Для підтвердження діагнозу бруцельозу застосовують серологічний та алергологічний методи.
- Етіотропне лікування проводять антибактерійними засобами — доксициклін, рифампіцином, стрептоміцином, гентаміцином, амікацином.
- Профілактика бруцельозу перш за все грунтується на запобіганні зараженню сільськогосподарських тварин.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте клінічне визначення гарячки невідомого походження.
2. Дайте сучасне визначення сепсису.
3. Які збудники можуть спричинювати сепсис?
4. Назвіть клінічні форми сепсису залежно від тривалості захворювання.
5. Що таке синдром поліорганної недостатності?
6. Що таке шкала qSOFA?
7. Які клінічні критерії підтверджують діагноз сепсису?
8. Які препарати необхідно призначити при тромбогеморагічному синдромі?
9. Назвіть принципи лікування септичного шоку.
10. Які види бруцел ви знаєте і які з них патогенні для людини?
11. Укажіть основні властивості бруцел.
12. До яких антибіотиків чутливі бруцели?
13. Назвіть джерела інфекції бруцельозу.
14. Перерахуйте шляхи передачі інфекції.
15. Укажіть клінічні форми бруцельозу.
16. Які ураження опорно-рухового апарату характерні для бруцельозу?
17. Які ураження статевої системи найхарактерніші для бруцельозу?
18. Ураження якого зчленування є характерним для бруцельозу?
19. Укажіть основний метод специфічної лабораторної діагностики бруцельозу.
20. Яку специфічну терапію призначають при гострій формі бруцельозу?
21. Яка мета призначення вбитої бруцельозної вакцини і при яких формах хвороби її застосовують?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Бруцели мають усі перераховані властивості, за винятком:**
   A. Утворення L-форм
   B. Утворення спор
   C. Поліморфізму форм
   D. Відсутності забарвлення за Грамом
   E. Стійкості в навколишньому середовищі
2. **Основним хазяїном Br. melitensis є:**
   A. Хвора людина
   B. Велика рогата худоба
   C. Вівці
   D. Свині
   E. Олені
3. **Основним хазяїном Br. suis є:**
   A. Хвора людина
   B. Велика рогата худоба
   C. Вівці
   D. Свині
   E. Олені
4. **Аліментарним шляхом заражаються при:**
   A. Наданні допомоги при отеленні
   B. Догляді за новонародженими ягнятами
   C. Контакті із хворою людиною
   D. Уживанні молочних продуктів
   E. Уживанні м'яса
5. **Характерною ознакою гострої форми бруцельозу є:**
   A. Нейротоксикоз
   B. Підвищення температури тіла до 39,5 °С при виражених симптомах інтоксикації
   C. Підвищення температури тіла до 39 °С при гарному самопочутті хворих
   D. Артрит
   E. Імпотенція
6. **Для гострої форми бруцельозу характерними симптомами є всі перераховані нижче, окрім:**
   A. Підвищення температури тіла до 39 °С
   B. Вираженої інтоксикації
   C. Слабко вираженої інтоксикації
   D. Збільшення розмірів печінки й селезінки
   E. Лімфаденопатії
7. **Гостра форма бруцельозу властива ураженню, спричиненому:**
   A. Br. melitensis
   B. Br. abortus
   C. Br. suis
   D. Br. canis
   E. Br. neotomae
8. **При хронічному бруцельозі можливий розвиток:**
   A. Артриту
   B. Міозиту
   C. Фіброзиту
   D. Орхіту
   E. Виразок травного каналу
9. **Сакроілеїт зазвичай розвивається при:**
   A. Туберкульозі
   B. Ревматизмі
   C. Ревматоїдному артриті
   D. Гострому бруцельозі
   E. Хронічному бруцельозі

10. **Для хронічного бруцельозу характерне:**
A. Ушкодження великих суглобів (кульшового та ін.)
B. Ушкодження дрібних суглобів (кистей і стоп)
C. Летючість болю в суглобах
D. Симетричне ураження суглобів
E. Ураження хребців

11. **Атрофія м'язів можлива при:**
A. Ревматичному поліартриті
B. Бруцельозі
C. Туберкульозному артриті
D. Псевдотуберкульозному артриті
E. Гонорейному артриті

12. **Найтяжчий перебіг має бруцельоз, спричинений:**
A. Br. abortus
B. Br. suis
C. Br. melitensis
D. Br. canis
E. Br. ovis

13. **Діагностичний титр реакції Райта становить:**
A. 1 : 10
B. 1 : 20
C. 1 : 40
D. 1 : 80
E. 1 : 200

14. **При гострій формі бруцельозу не слід призначати:**
A. Стрептоміцин
B. Доксициклін
C. Амікацин
D. Ципрофлоксацин
E. Пеніцилін

15. **Для специфічної десенсибілізації при бруцельозі використовують:**
A. Вбиту вакцину
B. Живу вакцину
C. Сироватки
D. Антибіотики
E. Антигістамінні препарати

16. **Збудниками сепсису не можуть бути:**
A. Стафілококи
B. Синьогнійні палички
C. Кандиди
D. Клебсієли
E. Плазмодії

17. **Анаеробний сепсис спричинюють:**
A. Стрептококи
B. Пневмококи
C. Клостридії
D. Стафілокок
E. Усі відповіді правильні

18. **Для гострого сепсису характерно все, за винятком:**
A. Циклічності перебігу
B. Гарячки
C. Виражених симптомів інтоксикації
D. Гепатолієнального синдрому
E. Можливого висипу на шкірі

19. **Який показник є інформативним для визначення тяжкого перебігу сепсису?**
A. ПТІ
B. Альбуміни крові
C. Загальний білірубін
D. Рівень лактату крові
E. Індекс HOMA

20. **Препаратом вибору при кандидозному сепсисі є:**
A. Метронідазол
B. Флуконазол
C. Цефтріаксон
D. Норфлоксацин
E. Азитроміцин

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

1 – B; 2 – C; 3 – D; 4 – D; 5 – C; 6 – B; 7 – A; 8 – E; 9 – E; 10 – A; 11 – C; 12 – C; 13 – E; 14 – E; 15 – A; 16 – E; 17 – C; 18 – A; 19 – D; 20 – B.

# ІНФЕКЦІЇ, ЩО ЇХ РЕГУЛЮЮТЬ МІЖНАРОДНІ МЕДИКО-САНІТАРНІ ПРАВИЛА

## ЧУМА

Чума (лат. *pestis*) — зоонозна природно-осередкова бактерійна інфекція, що характеризується гарячкою, тяжкою інтоксикацією, серозно-геморагічним ураженням лімфатичної системи, легень та інших органів, сепсисом і високою летальністю.

Легкість зараження, наявність багатьох механізмів передачі, швидкість поширення, тяжкий перебіг, висока летальність — особливості, які дають змогу віднести чуму до тих інфекційних захворювань, які виявили здатність чинити серйозний вплив на здоров'я населення і можуть швидко поширюватися в міжнародних масштабах; ці захворювання увійшли до переліку подій, які можуть створювати надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я, і тому підпадають під регуляцію Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року.

У XXI ст. від чуми щорічно помирає менше ніж 200 осіб, переважно через відсутність лікування. Наявність природних осередків не дає змоги повністю ліквідувати це захворювання. Чума є ендемічною для 26 країн світу, а найбільшу кількість випадків реєструють у віддалених регіонах Африки. Найважливіші природні осередки відзначають в Африці, Америці, Азії. Серйозні спалахи захворювання з десятками смертельних випадків були зареєстровані в Індії в 1994 р., у Конго в 2006 р. та на о. Мадагаскар у 2014 і 2017 рр.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудник чуми — Yersinia pestis, належить до роду Yersinia, родини Enterobacteriaceae. На сьогодні існує наукове підтвердження того, що чумна паличка утворилася від збудника псевдотуберкульозу. Y. pestis — невелика паличка овоїдної форми, забарвлюється біполярно, грамнегативна, спор не утворює, нерухома, має капсулу, добре росте на простих поживних середовищах (МПБ, МПА при pH 7,0—7,2), температурний оптимум — 18—22 °С.

Y. pestis стійка в навколишньому середовищі, добре переносить низькі температури, може зберігатися в ґрунті й воді до 9 міс., у трупах — до 6 міс., у вмісті бубонів — до 4 міс., тривало зберігається в мокротинні, але не витримує висушування, за температури 55 °С гине протягом 10—15 хв. Дезінфекційні засоби у стандартних концентраціях чинять виражену бактерицидну дію.

Чумна паличка має складну антигенну структуру (18—20 антигенів) і велику кількість факторів агресії. Вірулентність збудника визначають I фракція (поверхнева, капсульна речовина), яка утворюється тільки в організмі теплокровних тварин, а також соматичні антигени V і W.

На сьогодні виділяють 3 біовари Y. pestis із незначними генетичними варіаціями між ними: античний, середньовічний і східний; вони циркулюють у певних географічних регіонах. Існує думка, що послідовна поява цих біоварів і зумовила послідовність трьох історичних пандемій чуми (мал. 56, 57).

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Згідно з класичними уявленнями, чума належить до природно-осередкових захворювань. Джерелом інфекції є різні види гризунів (близько 300 видів), які живуть у степових і пустельних зонах (ховрахи, бабаки, тарбагани, піщанки, полівки тощо), а в антропургічних осередках — пацюки, миші. Чумна паличка в



**Мал. 56. Чума. Алегорія.** А. Бьоклін (1898)



**Мал. 57.** Чумний лікар в епоху Середньовіччя

природі зберігається завдяки епізоотіям у гризунів, що періодично виникають.

Основний механізм передачі інфекції — трансмісивний, реалізується через бліх. Після зараження кров'ю інфікованого гризуна чумний мікроб розмножується в травній системі блохи, надалі формується "чумний блок", коли чумні палички накопичуються і заповнюють просвіт травного каналу. При новому смоктанні крові блоха зригує мікроорганізми, які накопичилися, що призводить до інфікування іншого гризуна або людини. Блоха після зараження стає небезпечною приблизно через 5 днів і може зберігати в собі збудника більше 1 року.

Інфікування можливе також унаслідок полювання на гризунів з метою вживання їх у їжу або для зняття цінного хутра. Забій, білування туші тварини може призводити до ушкодження шкірних покривів людини, що зумовлює потрапляння збудника чуми з кров'ю хворої тварини. Уживання в їжу недостатньо термічно обробленого м'яса може спричинити аліментарне зараження людини чумою. Крім гризунів у напівпустельних зонах можуть інфікуватися й хворіти і деякі інші види тварин, наприклад верблюди. Від хворих верблюдів людина інфікується під час прямого контакту. Із домашніх тварин на чуму хворіють кішки, які також можуть бути джерелом інфекції для людини; шлях передачі — через подряпини та укуси, хоча можливий і аерогенний механізм зараження.

Особливо небезпечною для оточення є людина, хвора на легеневу форму чуми, унаслідок повітряно-краплинного механізму передачі збудника. Саме цей факт використовують при застосуванні чуми як біологічної зброї, коли зараження великої кількості людей можливе через розпилювання у повітрі аерозолю, що містить цей збудник. При інших клінічних формах чуми контагіозність хворих значно нижча.

Сприйнятливість людини до чуми висока. Індекс контагіозності становить майже 100 %. Імунітет стійкий, довготривалий, антибактерійний і антитоксичний, переважно клітинний.

## ПАТОГЕНЕЗ

Y. pestis відома як одна з найінвазивніших бактерій. Адаптаційні механізми людини майже не пристосовані чинити опір проникненню і розвитку її в організмі. Через це чумна паличка дуже швидко розмножується. Бактерії у великій кількості виробляють фактори проникності (нейрамінідазу, фібринолізин, коагулазу та ін.), антифагіни, які сповільнюють фагоцитоз, фактори, що пригнічують продукцію ендогенного γ-інтерферону, протеазу, яка активує плазміноген і руйнує комплемент. Усе це сприяє швидкій і масивній лімфогенній та гематогеннній дисемінації збудника насамперед до органів СМФ із подальшою активацією макрофагів. Важливу роль у патогенезі септичної чуми і ДВЗ-синдрому відіграє ендотоксин (ліпополіцукрид). Виражена антигенемія, викид медіаторів запалення, у тому числі шокогенних цитокінів, спричинюють розлади мікроциркуляції, ДВЗ-синдром із подальшим розвитком ІТШ. Клінічна картина захворювання переважно визначається місцем проникнення збудника — через шкірні покриви, легені або травний канал.

Схема патогенезу чуми має три стадії. Спочатку збудник від місця інокуляції лімфогенно проникає в регіонарні лімфатичні вузли, де короткочасно затримується. При цьому утворюється первинний чумний бубон із розвитком запальних, геморагічних і некротичних змін у лімфатичних вузлах. Бубони сягають 5—8 см у діаметрі; лімфатичні вузли спаяні між собою, тістуватої консистенції, нерухомі, на розрізі темно-червоного кольору, з вогнищами некрозу. Тканина навколо бубону набрякла. Як реакція на некроз розвиваються гнійне запалення і розплавлення тканини лімфатичного вузла, утворюються виразки. При лімфогенному поширенні виникають нові бубони другого, третього порядку, в яких наявні ті самі морфологічні зміни, що і в бубоні першого порядку.

Гематогенне поширення призводить до швидкого розвитку чумної бактеріємії і септицемії, які проявляються висипом, множинними геморагіями, гематогенним ураженням лімфатичних вузлів, селезінки, вторинною чумною пневмонією, дистрофією і некрозом паренхіматозних органів. У стадії бактеріємії розвивається найсильніша інтоксикація зі змінами реологічних властивостей крові, розладами мікроциркуляції і геморагічними проявами в різних органах. Розлади мікроциркуляції спричинюють зміни в серцевому м'язі й судинах, а також у надниркових залозах, що зумовлює гостру серцево-судинну недостатність. Селезінка септична, значно збільшена (у 2—4 рази), в'яла, дає значний зішкрібок пульпи з вогнищами некрозу і лейкоцитарною реакцією на некроз. Вторинна чумна пневмонія, що розвивається в результаті гематогенного емболічного занесення інфекції, має вогнищевий характер. У легенях унаслідок серозно-геморагічного запалення з'являється безліч темно-червоних вогнищ із ділянками некрозу, де можна виявити велику кількість збудників.

Іноді при первинній інокуляції мікробів у шкіру крім утворення бубону відбуваються зміни в місці проникнення, тобто виникає первинний афект. Останній представлений чумною фліктеною (пухир із серозно-геморагічним умістом) або чумним геморагічним карбункулом. Між первинним афектом і бубоном розвивається лімфангіт. У ділянці карбункулу спостерігають набряк, ущільнення шкіри, яка

стає темно-червоною; на розрізі видно кров'янисте просочування всіх шарів шкіри, а також вогнища некрозу, оточені скупченнями лейкоцитів. Надалі карбункул вкривається виразками. Розвивається септицемія з такими само змінами в органах, що і при бубонній чумі.

При аерогенному шляху зараження первинно уражуються альвеоли. У них розвивається запальний процес з елементами некрозу — виникає плевропневмонія. На розрізі тканина легені сіро-жовта, на початку захворювання відзначається повнокров'я тканини, у просвіті альвеол міститься серозно-геморагічний ексудат. Також виявляють серозно-геморагічний плеврит. Згодом приєднуються стази, крововиливи, вогнища некрозу і вторинного нагноєння. Подальша бактеріємія супроводжується інтенсивною інтоксикацією і розвитком септико-геморагічних проявів у різних органах і тканинах.

Появу антитіл при чумі спостерігають у пізні терміни захворювання.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють такі форми чуми:

A20.0 Бубонна чума
A20.1 Целюлярно-шкірна чума
A20.2 Легенева чума
A20.3 Чумний менінгіт
A20.7 Первинно-септична чума
A20.8 Інші форми чуми
A20.9 Чума, неуточнена

*За ступенем тяжкості* розрізняють: легкий (лише в осіб, які народилися в ендемічних регіонах або у вакцинованих), середньої тяжкості, тяжкий перебіг.

Інкубаційний період триває 3—6 днів, іноді від кількох годин до 1—2 днів, у вакцинованих — до 10 днів.

Захворювання в тяжких випадках починається раптово із тряского ознобу і підвищення температури тіла до 39,5—40 °С. Із перших годин хворі скаржаться на сильний головний біль, млявість, запаморочення, біль у м'язах. Обличчя одутле, гіперемоване, очі червоні внаслідок ін'єкції судин кон'юнктиви. При тяжкому перебігу хвороби риси обличчя загострюються, з'являються ціаноз, темні кола під очима, вираз страждання і жаху (facies pestica). Язик набряклий, сухий, із тріщинами, вкритий товстим шаром білого нальоту (ніби натертий крейдою), збільшений у розмірах. Піднебінні мигдалики також збільшені, набряклі, з виразками. Унаслідок сухості слизових оболонок ротової порожнини, стовщення й сухості язика мовлення хворих стає нерозбірливим. На шкірі можливий петехіальний висип.

Пульс частий (до 120—140 за 1 хв), слабкого наповнення, часто аритмічний, іноді ниткоподібний. Тони серця глухі, межі його розширені. АТ знижується, нерідко настає колапс, виникає ІТШ. Задишка виражена. Живіт здутий, болючий, печінка і селезінка збільшені. У тяжких випадках можливі криваве блювання, рідкі випорожнення з домішками слизу і крові. Зменшується діурез.

Унаслідок ураження ЦНС змінюється поведінка хворого. З'являються занепокоєння, метушливість, зайва рухливість, тремор язика. Мовлення стає нерозбірливим, хода — хиткою, порушується координація рухів. Іноді оточуючі сприймають такого хворого як п'яного. Уже в 1-у добу хвороби потьмарюється свідомість, виникають марення, галюцинації. При легкому перебігу і середньому ступені тяжкості відповідно рівень гарячки та інтоксикації менший. На тлі цих загальних проявів чуми розвиваються ураження, властиві різним клінічним формам.

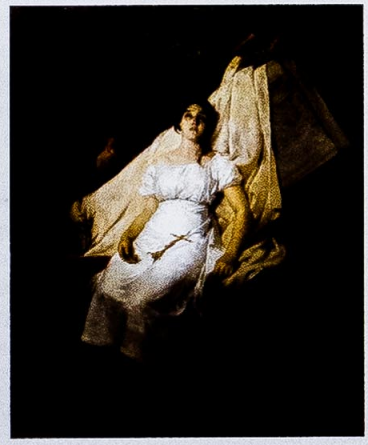
*Бубонна чума* виникає найчастіше (80 % випадків захворювання на чуму), супроводжується розвитком лімфаденіту. Хвороба починається гостро з підвищення температури тіла до 39,5—40 °С і сильного локального болю в місці утворення бубону. Цей біль утруднює рухи і змушує хворого обмежувати їх, набувати незручного положення. Найчастіше уражуються пахвові, стегнові і пахвинні лімфатичні вузли, що зумовлено частою інокуляцією збудника у шкіру нижніх і верхніх кінцівок, більше доступних для укусу блохи. До процесу залучається вся топографоанатомічна група лімфатичних вузлів і прилеглі тканини. Лімфатичні вузли збільшуються в розмірах; спочатку вони контуруються, підвищуються над поверхнею шкіри, під час пальпації болючі. Шкіра над бубоном гаряча на дотик, натягнута, блискуча, червоного кольору, згодом стає багряно-синюшною. Поступово розвиваються набряк підшкірної жирової клітковини і періаденіт, унаслідок чого лімфатичні вузли зливаються у суцільний конгломерат. Сформований бубон не має чітких контурів, нерухомий, різко болючий під час пальпації. У центрі бубону пальпується хрящоподібне утворення, по периферії — м'який набряк. Розміри бубону — 1—10 см у діаметрі. Лімфангіт відсутній. Завершення бубону різне — розсмоктування, нагноєння, склерозування. Досить часто на 6—8-й день хвороби бубон може нагноюватися. Шкіра над ним набуває синьо-бурого забарвлення і стає тонкою, у центрі з'являється флуктуація, згодом утворюється нориця, через яку виділяється гнійно-кров'яниста рідина. Зворотний процес у бубоні триває 3—4 тиж. Від моменту розкриття бубону стан хворого поліпшується. Якщо антибактерійна терапія розпочата своєчасно, настає повне розсмоктування або склерозування бубону. Найтяжчий перебіг мають бубони, розташовані в ділянці шиї. Пахвові бубони через ризик прориву в легені можуть призвести до розвитку вторинно-легеневої чуми. У разі подолання збудником лімфатичного бар'єру він потрапляє у загальний кровотік і зумовлює генералізацію інфекційного процесу з утворенням патологічних вогнищ у внутрішніх органах. Розвиваються інші клінічні форми чуми.

*Целюлярно-шкірна чума* трапляється рідко (3—4 %). У місці проникнення збудника виникає червона болюча пляма, яка швидко і послідовно перетворюється на папулу, везикулу й пустулу із темно-кров'янистим умістом, оточену зоною багрового валу. На місці пустули утворюється виразка із жовтим дном, яка згодом вкривається темним струпом. Виразка різко болюча, загоюється повільно з утворенням рубця. Одночасно відбувається розвиток регіонарного бубону з відповідними гарячково-інтоксикаційними проявами.

*Легенева чума* як при первинному, так і вторинному ураженні має подібний клінічний перебіг. Ураження легень є найнебезпечнішим як в епідеміологічному, так і в клінічному значенні. Хвороба характеризується надзвичайно тяжким перебігом і високою летальністю. Інкубаційний період триває від кількох годин до 1—2 днів. Хвороба починається раптово, зі швидкого підвищення температури тіла до 39,5—40 °С і вище, що супроводжується ознобом, нестерпним головним болем, блюванням. Уже з перших годин захворювання з'являються різкий біль у грудях, кашель, задишка, марення. Кашель спочатку сухий, але дуже швидко стає вологим із виділенням слизистого прозорого мокротиння. Згодом воно стає рідким, пінистим, кров'янистим і потім кривавим. Кількість мокротиння варіює від кількох плювків ("суха чума") до значного його виділення (400—500 мл і більше за добу). Швидко наростають задишка, тахікардія (пульс — 120—140 за 1 хв). Фізикальні дані з боку легень у цей період не відповідають тяжкому стану хворого. Дихання стає жорстким, аускультативно у деяких хворих можна виявити крепітацію або дрібнопухирчасті хрипи.

У період розпалу наростає інтоксикація. Різко порушується свідомість, посилюється збудження хворих, виникають марення, галюцинації. Пульс частий, аритмічний, АТ знижується. Виражені задишка (частота дихання — 40—60 за 1 хв) і тахіпное. Обличчя одутле, із ціанозом, з'являються петехіальний висип і масивні крововиливи у шкіру. Виділяється велика кількість кривавого мокротиння. У легенях визначають ознаки пневмонії — локальне притуплення перкуторного звуку, рясні дрібнопухирчасті вологі хрипи. Під час рентгенологічного дослідження виявляють множинні дрібні вогнища пневмонії, що місцями зливаються. Лобарних уражень при чумі не спостерігають.

У термінальній стадії розвивається сопорозний стан унаслідок ННГМ. Шкіра набуває синюшного відтінку через наявність крововиливів. Обличчя має землистий відтінок, риси його загострені, очі запалі. На обличчі вираз жаху (мал. 58). Дихання поверхневе, пульс ниткоподібний, АТ знижується до критичних цифр. Розвиваються прострація, кома. Хворі помирають на 3-ю—5-у добу від початку хвороби внаслідок ГДН та ІТШ.



**Мал. 58. Чума в Барселоні.** О. Верне (1822)

Рідко (1—3 %) спостерігається *септична чума*, переважно в осіб віком понад 60 років. Уже з перших годин хвороби з'являються ознаки ІТШ, який і є причиною смерті хворого. Інкубаційний період триває кілька годин. Розвиток хвороби стрімкий. Початок раптовий: швидко потьмарюється свідомість, з'являються збудження, дезорієнтація, нерозбірливе мовлення, тремор язика і рук, хитка хода. Обличчя одутле, гіперемоване. Швидко прогресують симптоми хвороби. Бубони не встигають утворитися. Через кілька годин від початку захворювання на тлі надзвичайно тяжкої інтоксикації розвивається геморагічний синдром із масивними крововиливами у шкіру і слизові оболонки. З'являються носові, легеневі, маткові кровотечі, криваве блювання, кров у випорожненнях, макрогематурія. Дуже швидко приєднується пневмонія. Часто розвивається менінгоенцефаліт (саме тоді цей варіант потрібно шифрувати як *чумний менінгіт* згідно з МКХ-10). Наростають прояви ІТШ, ГСН і ГДН: тахікардія, ниткоподібний пульс, зниження АТ, задишка, тахіпное. Хворі помирають протягом 1—3 діб.

Форма, що виникає при аліментарному зараженні, трапляється дуже рідко. Згідно з МКХ-10 вона належить до *інших форм чуми*. Деякі автори схильні розглядати її як прояв септичної форми. Клінічними ознаками є ріжучий біль у животі, тенезми, нудота, блювання, кривавий пронос. У Південно-Східній Азії описують фарингеальну форму, яка теж належить до інших форм чуми. Вхідними воротами слугує слизова оболонка ротоглотки, утворюються підщелепні бубони. У природному осередку чуми описаний навіть субклінічний перебіг хвороби; у контактних осіб іноді виявляють фарингеальне бактеріоносійство.

## УСКЛАДНЕННЯ

Ускладнення чуми залежать від клінічної форми. При *бубонній чумі* можливе приєднання вторинної інфекції з розвитком аденофлегмони, а також розвиток вторинної септицемії. Перебіг *легеневої чуми* ускладнюється геморагічним набряком легень, ГДН й ІТШ. При *септичній чумі* можуть розвиватися ІТШ, ГСН, менінгіти, кровотечі. За відсутності адекватного лікування летальність при *бубонній чумі* сягає 70 %, а при лікуванні — 10—20 %. Смертність при *легеневій чумі* в разі лікування становить 30—50 %, а за його відсутності — 100 %. Летальність при *септичній чумі* за відсутності лікування теж становить 100 %.

## ДІАГНОСТИКА

*Епідеміологічні критерії:*

- перебування хворого в природному осередку чуми;
- відвідування країн із несприятливою епідемічною ситуацією щодо чуми;
- побутові й професійні передумови можливого інфікування (контакт із хворою людиною чи твариною, споживання м'яса верблюда, полювання на гризунів, зняття шкурок тощо).

*Клінічні критерії:*

- раптовий початок хвороби;

- гарячка, виражений токсикоз;
- facies pestica, "крейдяний язик";
- болючість і нерухомість кінцівки, на якій утворюється щільний, різко болючий, нерухомий бубон із червоно-синюшною шкірою над ним;
- геморагічний синдром;
- геморагічна пневмонія, що швидко прогресує, із виділенням пінистого кров'янистого мокротиння;
- токсична енцефалопатія, ранній розвиток сопору й коми.

У клінічному аналізі крові виявляють значний лейкоцитоз зі зрушенням формули вліво, збільшену ШОЕ. У сечі — білок, еритроцити, зернисті й гіалінові циліндри. Розвивається олігурія.

*Специфічна діагностика.* Основним матеріалом для дослідження є мокротиння, кров, пунктат із бубону, уміст везикул, пустул і виразок, мазки виділень із ротоглотки, сеча, блювотні маси, секційний матеріал. Трупи гризунів, ектопаразитів, рештки їжі досліджують у відповідних відділах епідеміологічних закладів.

Проводять бактеріоскопію отриманого матеріалу; досліджують пофарбовані за Грамом, метиленовим синім або оброблені специфічною люмінесцентною сироваткою мазки взятого матеріалу. Результат отримують через 1—2 год. Виявлення в мазку овоїдної грамнегативної палички, біполярно забарвленої, дає підставу для встановлення попереднього діагнозу чуми. ВООЗ рекомендує експрес-аналізи з імпрегнованим субстратом для використання в польових умовах з метою швидкого виявлення у пацієнтів антигенів Y. pestis.

Дуже важливим є бактеріологічне дослідження: посів матеріалу на агар Мартена або Хоттінгера із натрію сульфітом, а також МПБ із подальшою ідентифікацією культур і визначенням вірулентності. Для вивчення властивостей збудника чуми з культурою, що виділена від хворого, проводять біологічні проби (внутрішньоочеревинне, підшкірне, внутрішньошкірне введення матеріалу морським свинкам чи білим мишам).

Важливу роль відіграють серологічні дослідження (РПГА): діагностичним є підвищення титру антитіл у 16 разів при одноразовому дослідженні або підвищення титру в 4 рази при дослідженні в динаміці. ПЛР застосовують для виявлення патогену в організмі переносників, однак застосування її у людей ще обговорюється. Були розроблені методи експрес-діагностики (РІФ), які ґрунтуються на виявленні антигену F1; результат отримують через 15 хв. Цей тест має 100 % чутливість і специфічність для Y. pestis та інших видів єрсиній.

Усі дослідження для діагностики чуми проводять у лабораторіях, пристосованих, згідно з визначенням ВООЗ, для роботи зі збудниками IV групи патогенності (в Україні це лабораторії особливо небезпечних інфекцій), робота в яких регламентована спеціальними інструкціями. Узяття матеріалу і направлення його до лабораторії виконують у протичумному костюмі згідно із правилами, встановленими для карантинних інфекцій.

## ЛІКУВАННЯ

Хворі на чуму підлягають обов'язковій госпіталізації в спеціалізовані стаціонари, які працюють у суворому протиепідемічному режимі.

За підозри на чуму негайно призначають *етіотропну терапію* без очікування результатів лабораторного підтвердження. Що раніше розпочато етіотропну терапію, то сприятливіший прогноз захворювання. Основним препаратом для лікування чуми в дорослих, згідно з рекомендаціями ВООЗ, тривалий час був стрептоміцин. Однак уже доведено, що фторхінолони і гентаміцин мають подібну до стрептоміцину ефективність, і тому нині вони є препаратами першої лінії у США.

Для лікування чуми CDC рекомендує такі режими антибіотикотерапії: ципрофлоксацин по 400 мг 3 рази на добу внутрішньовенно або 750 мг 2 рази на добу всередину; левофлоксацин по 750 мг на добу внутрішньовенно або всередину; моксифлоксацин 400 мг на добу внутрішньовенно або всередину; доксициклін 200 мг (навантажувальна доза), далі по 100 мг 2 рази на добу внутрішньовенно або всередину; гентаміцин 5 мг/кг на добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово; стрептоміцин по 1,0 г 2 рази на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Тривалість лікування становить 7—14 днів або не менше ніж до 5-го дня нормальної температури тіла. Пероральному шляху віддають перевагу, якщо стан пацієнта дозволяє.

Обсяг *патогенетичної терапії* зумовлений клінічною формою і ступенем тяжкості хвороби. У разі розвитку ІТШ лікування проводять згідно із сучасними рекомендаціями. Обов'язковою є дезінтоксикаційна терапія. Внутрішньовенно вводять реополіглюкін, 5 % розчин глюкози, сольові розчини, діуретики, у разі потреби — ГКС. Необхідними заходами є корекція серцево-судинної діяльності, респіраторна підтримка, суворий контроль за водним балансом. Для боротьби з токсикозом останніми роками застосовують плазмаферез.

Виписування реконвалесцентів проводять після повного клінічного одужання і триразового негативного результату бактеріологічного дослідження (мазків із ротоглотки, мокротиння тощо), але не раніше ніж через 4 тиж. від моменту одужання при бубонній формі і 6 тиж. — при легеневій.

## ПРОФІЛАКТИКА

Необхідно запобігти захворюванню людей в ензоотичних осередках і завезенню чуми з-за кордону. Цю роботу здійснюють працівники різних протичумних закладів. Для негайного захисту в умовах спалаху захворювання ВООЗ не рекомендує проводити щеплення. Вакцинацію застосовують лише як профілактичний засіб для груп підвищеного ризику (наприклад, для співробітників лабораторій). У разі виникнення чуми серед населення вживають протиепідемічних заходів, спрямованих на локалізацію і ліквідацію епідемічного осередку. Вони включають: виявлення хворих і госпіталізацію їх у спеціальні па-

лати-бокси з особливою вентиляцією і суворим протиепідемічним режимом; установлення територіального державного карантину при випадках *легеневої чуми* і звичайного карантину при *інших формах без ураження легень*; виявлення та ізоляцію всіх осіб, які були в контакті з хворими (їх ізолюють у провізорні медичні заклади на 6 діб і проводять екстрену профілактику антибіотиками — ципрофлоксацином по 0,4 г 2 рази на добу або доксицикліном по 0,1 г 2 рази на добу всередину протягом 6 днів); проведення подвірних обходів для виявлення хворих із гарячкою та їх госпіталізації в провізорні відділення; заключну дезінфекцію в осередку чуми дезінфекційними засобами і за допомогою парових та пароформалінових камер, а також дезінсекцію і дератизацію на території населеного пункту й навколо нього. Персонал працює в захисних костюмах для роботи зі збудниками IV категорії (протичумних костюмах). В ензоотичних осередках чуми велике значення має санітарно-освітня робота.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Чума — гостра природно-осередкова хвороба, спричинювана Y. pestis, яка характеризується різними механізмами передачі.
- Чума належить до тих інфекційних захворювань, які виявили здатність чинити серйозний вплив на здоров'я населення і можуть швидко поширюватися в міжнародних масштабах; ці захворювання увійшли до переліку подій, які можуть створювати надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я і підпадають під регуляцію Міжнародними санітарними правилами 2005 року.
- Резервуаром збудника в природі слугують гризуни (близько 300 видів і підвидів), серед яких періодично виникають епізоотії.
- Переносниками хвороби є блохи (близько 120 видів), які паразитують на цих тваринах.
- Механізм зараження людини від тварин — трансмісивний, контактний, аліментарний, а від хворих осіб — повітряно-краплинний.
- Клінічними проявами чуми є гарячка, тяжка інтоксикація, серозно-геморагічне запалення лімфатичних вузлів, легень та інших органів, сепсис.
- Легенева чума надміру контагіозна, що може призводити до виникнення тяжких епідемій.
- Чума є вкрай тяжким захворюванням для людини — без лікування летальність становить 30—100 %.
- Для лікування чуми на сучасному етапі ВООЗ рекомендує аміноглікозиди (стрептоміцин або гентаміцин), доксициклін, хлорамфенікол.
- Неспецифічна профілактика включає постійний санітарний контроль за водопостачанням, технологічним режимом оброблення і зберігання продуктів харчування; боротьбу з гризунами.
- У разі виявлення хворого на чуму його негайно госпіталізують, в епідемічному осередку вживають карантинних заходів. Постконтактну профілактику проводять ципрофлоксацином або доксицикліном упродовж 6 днів.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте характеристику збудника чуми.
2. Яка епідеміологія чуми?
3. Опишіть патогенез захворювання й основні патоморфологічні зміни.
4. Перерахуйте клінічні форми чуми.
5. Назвіть клінічні особливості різних форм чуми.
6. Які ускладнення і прогноз цього захворювання?
7. Які критерії клінічної діагностики чуми?
8. Укажіть методи лабораторної діагностики чуми.
9. Назвіть принципи лікування хворих на чуму.
10. Яких профілактичних заходів уживають в осередку чуми?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудником чуми є:**
   A. Yersinia pestis
   B. Francisella tularensis
   C. Bacillus anthracis
   D. Brucella melitensis
   E. Coxiella burneti
2. **До механізмів передачі чуми належать усі перераховані нижче, окрім:**
   A. Трансмісивного
   B. Контактного
   C. Вертикального
   D. Повітряно-краплинного
   E. Аліментарного
3. **Клінічними формами чуми є всі перераховані нижче, окрім:**
   A. Целюлярно-бубонної
   B. Бубонної
   C. Легеневої
   D. Менінгіту
   E. Алгіду
4. **Інкубаційний період при легеневій чумі становить:**
   A. 10—15 днів
   B. 3—7 днів
   C. 1 міс.
   D. 30 хв
   E. 6 год—2 дні

5. **Тяжкий ступінь чуми характеризують усі перераховані нижче прояви, окрім:**
   A. Еритеми
   B. Гарячки
   C. Хиткої ходи
   D. Нерозбірливого мовлення
   E. "Крейдяного язика"
6. **Який препарат CDC рекомендує для антибіотикотерапії чуми?**
   A. Ципрофлоксацин
   B. Еритроміцин
   C. Метронідазол
   D. Ампіцилін
   E. Пеніцилін
7. **До якої групи інфекцій належить чума?**
   A. Зоонози
   B. Трансмісивні антропонози
   C. Геогельмінтози
   D. Біогельмінтози
   E. ГРВІ
8. **Для лабораторної діагностики чуми у людей не застосовують:**
   A. Бактеріоскопію пунктату з бубону
   B. Бактеріологічний посів жовчі
   C. РНГА
   D. РІФ
   E. Бактеріологічний посів крові
9. **Для характеристики чумного бубону правильними є всі перераховані нижче симптоми, окрім:**
   A. Паралічу кінцівки до виникнення бубону
   B. Вимушеного положення кінцівки через біль у місці утворення бубону
   C. Наявності періаденіту
   D. Можливості нагноєння
   E. Зміни шкіри над бубоном
10. **Особам, які були в контакті з хворим на чуму, екстрену профілактику проводять:**
    A. Тобраміцином
    B. Доксицикліном
    C. Азитроміцином
    D. Феноксиметилпеніциліном
    E. Вакциною

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – A; **2** – C; **3** – E; **4** – E; **5** – A; **6** – A; **7** – A; **8** – B; **9** – A; **10** – B.

# ЖОВТА ГАРЯЧКА

Жовта гарячка (лат. *febris flava*; син.: амарильна гарячка, амарильний тиф, амарильоз) – гостра арбовірусна природно-осередкова хвороба із трансмісивним механізмом передачі, яка характеризується раптовим початком, двохвильовою високою гарячкою, різко вираженою загальною інтоксикацією, тромбогеморагічним синдромом, ураженням печінки з жовтяницею, нирок та інших органів, високою летальністю.

Ця хвороба є ендемічною в тропічних регіонах Африки і Латинської Америки із загальним населенням понад 900 млн осіб. Ужиття суворих профілактичних і протиепідемічних заходів, у тому числі вакцинації, зумовило значне зниження рівня захворюваності, однак, за оцінками ВООЗ, щорічно у світі реєструють 200 тис. випадків захворювання на жовту гарячку (близько 90 % випадків – у країнах, розташованих південніше пустелі Сахара в Африці), 60 тис. з яких закінчуються летально. Загалом помирає до 50 % осіб, у яких розвинулася тяжка форма. Лікарських засобів від жовтої гарячки й дотепер немає. За останні два десятиліття кількість випадків захворювання на жовту гарячку підвищилась через зниження імунітету населення до цієї інфекції, вирубування лісів, урбанізацію, міграцію населення і зміни клімату.

Жовта гарячка належить до інфекційних хвороб, що виявили здатність суттєво впливати на здоров'я населення й швидко поширюватися в міжнародних масштабах. Згідно із Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року, жовта гарячка підлягає регуляції, про кожний її випадок слід негайно повідомляти ВООЗ.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник – Flavivirus febricis, належить до роду Flavivirus, родини Togaviridae. Він РНК-вмісний, культивується на курячих ембріонах і культурах тканин. Патогенний для мавп, білих мишей. Вірус жовтої гарячки представлений одним серотипом, проте має два серологічні варіанти – південноамериканський і африканський.

Збудник стійкий до висушування і заморожування (зберігається більше 1 року), дії 50 % розчину гліцерину, але швидко інактивується за високої температури, під дією звичайних концентрацій хлоровмісних дезінфекційних засобів, ефіру, формаліну.

Установлено, що тривале культивування вірусу в лабораторних умовах призводить до виникнення авірулентних, але імуногенних штамів. Саме завдяки цьому було створено вакцину (М. Тейлор, 1930). У людини вірус можна виділити з крові в перші 4 дні хвороби, у разі смерті – із тканини мозку, печінки, селезінки, нирок.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Хвороба належить до трансмісивних інфекцій: передача відбувається через укуси комах – комарів і москітів; входить до групи геморагічних гарячок.

Розрізняють два епідеміологічні типи жовтої гарячки:

- *сільський* (лісовий, джунглевий), або *ендемічний*, — первинний, зоонозний;
- *міський*, або *епідемічний*, — вторинний, антропонозний.

Резервуаром збудників у природних осередках (джунглях) є мавпи, можливо їжаки, сумчасті, гризуни, в яких інфекція може мати латентний перебіг. Переносниками збудників у таких осередках є комарі Aedes sympsoni, Aedes africanus, які нападають на людей під час перебування їх у джунглях, роботи на плантаціях тощо. Захворюваність має переважно спорадичний характер. Підвищення рівня захворюваності на жовту гарячку спостерігають після сезону тропічних злив, коли розмноження комарів надзвичайно активне навіть у найменших водоймах і резервуарах.

Найсприйнятливіші до інфекції діти й особи молодого віку. Дорослі після багаторазового зараження стають, як правило, резистентними до розвитку тяжких форм захворювання.

Джерелом збудників у міських осередках є хворі на жовту гарячку (в останній день інкубаційного періоду і перші 3 дні хвороби). Передача вірусів від хворої до здорової людини відбувається переважно під час укусу комарами Aedes aegypti (Африка) і москітами Haemagogus spegazzini (Америка). Тривалість періоду заразності інфікованого комара — від 3 до 30 днів. Захворюваність в антропонозних осередках набуває переважно епідемічного характеру з високою летальністю. Зрідка заражена кров хворого може потрапити на слизові оболонки й ушкоджену шкіру інших людей і спричинити інфікування.

Сприйнятливість до інфекції загальна, не залежить від віку й статі. В ендемічних осередках частіше хворіють діти і приїжджі, що пов'язано з відсутністю у них набутого імунітету. Там, де регулярно проводять профілактичні щеплення, такої чіткої закономірності немає. Природного імунітету до жовтої гарячки не існує. Після перенесеної хвороби формується гуморальний стійкий пожиттєвий імунітет. У вакцинованих осіб вірусонейтралізувальні антитіла з'являються на 7—10-й день після імунізації і зберігаються тривало.

В Україні комарів, здатних переносити жовту гарячку, немає, що робить неможливим стійке природне її поширення. Однак сучасним авіаційним транспортом можливе завезення із тропічних зон не лише хворих на жовту гарячку, а й заражених вірусом переносників, які можуть виживати в навколишньому середовищі кілька діб у літній період і за цей час інфікувати людей поблизу аеропортів. У зв'язку з цим після прибування літаків з ендемічних регіонів необхідно вживати суворих протиепідемічних заходів, у тому числі проводити дезінсекцію.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вірус після укусу швидко заноситься лімфогенним шляхом у клітини СМФ, де відбувається його репродукція (*фаза інкубації*). Через кілька днів вірус проникає в кров, настає *фаза вірусемії* тривалістю 3—5 днів. Гематогенним шляхом збудник потрапляє в різні органи — печінку, нирки, селезінку, кістковий мозок, лімфатичні вузли, зумовлюючи їх ураження (*фаза поліорганної патології*). У разі розвитку хвороби відзначається виражений тропізм збудника до судинного апарату цих органів. Унаслідок змін у судинах, особливо капілярах і прекапілярах, посилюється їх проникність. Ураження судин призводить до розвитку тромбогеморагічного синдрому, що проявляється численними крововиливами в різні органи. Найбільші зміни виникають у паренхіматозних органах. Печінка збільшена: у перисинусоїдних просторах виявляють невеликі ділянки некрозу — вогнищеві гомогенні гіалінові тільця Каунсільмена, внутрішньоядерні еозинофільні включення (тільця Торреса), які виникають унаслідок репродукції вірусу в клітинах і змін в їхніх ядрах, а також жирову дегенерацію гепатоцитів у центральних зонах печінкових часточок. Усе це призводить до появи жовтяниці, звідки й назва хвороби. Шкіра забарвлена в жовтий колір, часто багряна через венозну гіперемію. На шкірі і слизових оболонках спостерігають геморагічний висип. При ураженні нейротропними штамами вірусу в мозку виявляють навколосудинні інфільтрати і крововиливи та інші ознаки енцефаліту. У нирках відзначають набряк, крововиливи, некроз ниркових канальців. Аналогічні зміни виявляють і в селезінці, міокарді, лімфатичних вузлах.

Від моменту проникнення збудника активуються захисні реакції, які сприяють звільненню організму від нього, — *фаза імунологічної перебудови і формування імунітету*.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно із МКХ-10 у блоці "Вірусні гарячки, що передаються членистоногими, й вірусні геморагічні гарячки" виділяють:

A95 Жовта гарячка
- A95.0 Лісова жовта гарячка
- A95.1 Міська жовта гарячка
- A95.9 Жовта гарячка, неуточнена

*За ступенем вираженості* клінічних симптомів, як і при інших хворобах, виділяють такі форми:

1. Субклінічна.
2. Маніфестна.

*За ступенем тяжкості* перебігу вирізняють:

1. Легкий.
2. Середньої тяжкості.
3. Тяжкий.
4. Блискавичний.

Тривалість інкубаційного періоду — 3—6 днів. Виділяють три клінічні стадії хвороби:

1. Початкова, або гарячкова (стадія гіперемії).
2. Стадія ремісії (нерідко відсутня при вкрай тяжкому перебігу).
3. Реактивна стадія (стадія венозного стазу).

Хвороба починається гостро без продромальних ознак, нерідко раптово з появи сильного ознобу, інтенсивного головного болю, більше в потиличній ділянці, болю в попереку, спині, кінцівках, швидкого підвищення температури тіла до 39—40 °С і вище. Різко погіршується апетит. Виникають гіперемія й одутлість обличчя, набряк повік, припухлість губ, ін'єкція судин склер і кон'юнктив ("амарильна маска"), виражена тахікардія (до 100—130 за 1 хв) при нормальному або трохи підвищеному АТ, нерідко

збудження, марення (*стадія гіперемії*). На 2-й день стан хворого значно погіршується, приєднуються сильна спрага, нудота, багаторазове блювання спочатку з домішкою слизу, потім жовчі. Язик стає сухим, його краї і слизова оболонка ротової порожнини гіперемовані, з рота відчувається характерний запах "м'ясної крамниці" (симптом Феррарі). На 3–4-й день можуть виникати ціаноз, іноді жовтяниця, домішка крові в блювотних масах. У деяких випадках хворий може померти уже на 2–3-й день захворювання, до розвитку жовтяниці.

На 5-й день настає вдаване благополуччя (*стадія ремісії*) тривалістю від кількох годин до 2 діб. Самопочуття хворого поліпшується, температура тіла знижується до субфебрильної, зникають головний біль і міалгії, поліпшуються сон і апетит. У разі легкого перебігу ця стадія може переходити в період реконвалесценції. Однак часто після стадії ремісії розвивається *стадія венозного стазу*: знову підвищується температура тіла, прогресивно погіршується загальний стан, наростають загальна слабість, прояви геморагічного синдрому (багаторазове блювання кривавими масами, мелена, носові й маткові кровотечі, численні, різні за розмірами геморагії на шкірі та слизових оболонках). Гіперемія обличчя змінюється його блідістю з ціанозом, виникає або посилюється жовтяничність склер і шкіри. Тахікардія, як правило, змінюється брадикардією, яка не відповідає правилу Лібермейстера (симптом Фаже). Значно збільшується і стає болючою печінка, збільшується й селезінка. Виділення сечі різко зменшується, виникає олігурія або анурія. У тяжких випадках спостерігають прояви токсичного енцефаліту: психомоторне збудження, марення, розлади свідомості, нерідко з підвищенням внутрішньочерепного тиску.

Блискавична форма характеризується різким раптовим початком і дуже швидким наростанням клінічних симптомів. Хворий може померти навіть до появи жовтяниці, що утруднює діагностику. *Стадія ремісії* відсутня. Смерть настає на 3-й день і навіть раніше на тлі тяжких судинних розладів.

У разі сприятливого перебігу із 7–9-го дня стан хворого поступово поліпшується, знижується температура тіла, повільно зникають усі прояви хвороби. Жовтяниця може зберігатися кілька тижнів. Повне одужання настає повільно.

## УСКЛАДНЕННЯ

Можливі масивні кровотечі, уремія, печінкова недостатність, пневмонія, міокардит, тромбофлебіти, гангрена кінцівок, гнійний паротит та ін.

Смерть найчастіше настає в стадії венозного стазу на 6–9-й день хвороби внаслідок розвитку ІТШ, гострої ниркової або нирково-печінкової недостатності. Летальність варіює від 5 до 25 %, але може сягати навіть 60 % під час епідемій.

## ДІАГНОСТИКА

*Епідеміологічні критерії:*

- перебування хворого в ендемічному щодо жовтої гарячки регіоні не більше ніж за 10 днів до початку захворювання;
- відсутність даних про вакцинацію.

*Клінічні критерії:*

- гострий, раптовий початок хвороби — нудота, блювання, головний біль, біль у м'язах;
- двохвильова гарячка з короткочасним безгарячковим періодом;
- характерний вигляд хворого ("амарильна маска"), гіперемія шкіри і склер з геморагіями;
- своєрідний запах із рота (симптом Феррарі);
- збільшення печінки і селезінки;
- олігурія, анурія;
- кровотеча (носова, шлункова, кишкова);
- тахікардія змінюється брадикардією, що не відповідає високій температурі тіла (симптом Фаже);
- іктеричність шкіри і склер.

У загальному аналізі крові — лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, відносний лімфоцитоз, збільшення ШОЕ. У біохімічному аналізі крові: гіпербілірубінемія, гіперазотемія, підвищений рівень калію, підвищена активність амінотрансфераз (переважає активність АсАТ над АлАТ через пряму ушкоджувальну дію вірусу на скелетні м'язи і міокард). У разі розвитку ДВЗ-синдрому знижується рівень фібриногену, інших факторів згортання крові, з'являються продукти деградації фібриногену, стають позитивними етаноловий і β-нафтоловий тести. У загальному аналізі сечі — підвищений рівень білка, наявність гіалінових і зернистих циліндрів, свіжих та змінених еритроцитів, жовчних пігментів. Розвиток енцефаліту характеризується підвищенням рівня білка і білково-клітинною дисоціацією у спинномозковій рідині.

*Специфічна діагностика.* Верифікувати діагноз жовтої гарячки допомагають вірусологічні, серологічні й гістологічні дослідження.

Для швидкого встановлення діагнозу жовтої гарячки антиген вірусу виявляють у сироватці крові за допомогою моноклональних антитіл в ІФА. Використовують також ПЛР, однак її рекомендовано проводити протягом 10 днів від появи перших симптомів.

Виділити вірус із крові хворого можна в перші 3–4 дні хвороби шляхом субокципітального зараження новонароджених і дорослих мишей. Через 10–15 діб заражені тварини гинуть від енцефаліту. Для виділення вірусу використовують курячі ембріони або культуру тканин, а для його ідентифікації — РН на мишах. На сьогодні вірусологічне дослідження частіше проводять з науковою метою, практичне застосування цього методу є обмеженим.

Серологічні методи, зокрема ІФА, можна використовувати для підтвердження діагнозу, проте існує ризик псевдопозитивних перехресних реакцій, насамперед в Африці, де флавівіруси досить поширені. Найкраще визначення IgM за допомогою ІФА проводити в динаміці, з інтервалом 7–10 днів. За наявності в пацієнта клінічних симптомів, характерних для жовтої гарячки, і відповідного епідеміологічного анамнезу підвищення титру антитіл у 4 рази слід вважати діагностичним критерієм.

Можна також виявити антиген вірусу жовтої гарячки в тканинах (печінка, серце, нирки) за допомогою імуногістохімічного дослідження. Однак через

ризик кровотечі виконання біопсії печінки вважають недоцільним.

## ЛІКУВАННЯ

Обов'язковою є госпіталізація хворих в ізольовані палати (бокси), захищені від проникнення комарів, у регіонах, де існує ризик подальшого поширення інфекції, з виділенням окремого інструментарію.

Призначають суворий ліжковий режим, вітамінізовану, висококалорійну щадну дієту з урахуванням органної патології. Виняткове значення має догляд за хворим, спостерігання за динамікою клінічних і лабораторних показників. Специфічну терапію не розроблено. На сьогодні немає переконливих даних щодо результатів застосування інтерферону-α та людського імуноглобуліну. Їх рекомендують призначати пацієнтам з віремією в 1-у добу захворювання або для екстреної постконтактної профілактики невакцинованих медичних працівників або персоналу лабораторій.

Проводять *патогенетичну і симптоматичну терапію*, яка включає застосування дезінтоксикаційних, протишокових і гемостатичних засобів з урахуванням вираженості того чи іншого синдрому, респіраторну підтримку, переливання одногрупної плазми або крові (при масивних крововтратах), уведення діуретиків, корекцію КОС. Розвиток ГНН є показанням до проведення гемодіалізу. Для запобігання виникненню бактерійних ускладнень рекомендовано призначати антибіотики широкого спектра дії (за виключенням гепато- і нефротоксичних) препаратів.

## ПРОФІЛАКТИКА

Жовта гарячка належить до групи захворювань, заходи проти яких передбачені Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року. Про епідемічну ситуацію щодо жовтої гарячки в різних регіонах ВООЗ щотижня повідомляє всі країни.

Профілактичні заходи включають захист від укусів комарів в ендемічних регіонах (використання репелентів, захист житла відповідними сітками тощо), дезінсекцію, а також проведення *специфічної профілактики:* поголовної імунізації населення, яке проживає в ендемічних регіонах, або осіб, які проживають на неендемічних територіях, за 10 днів до виїзду їх у зазначені зони. Згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року, країни мають право вимагати довідку про вакцинацію, перш ніж дозволити мандрівникам в'їхати на свою територію. Мандрівники повинні мати Міжнародний сертифікат про вакцинацію проти жовтої гарячки.

Активну профілактику проводять живою атенуйованою вакциною 17Д шляхом одноразового підшкірного її введення по 0,5 мл у розведенні 1 : 10, про що роблять відповідний запис у Міжнародному сертифікаті. Ця вакцина вважається однією із найбільш безпечних і високоефективних в історії вакцинології. Стійкий імунітет формується протягом тижня і триває іноді до 25—35 років. За потреби ревакцинація можлива через 10 років. Неімунні особи з ендемічних регіонів підлягають карантину впродовж 9 днів. Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року передбачена також профілактична дезінсекція транспорту, що прибуває з ендемічних регіонів.

Протиепідемічні заходи включають обов'язкову госпіталізацію з ізоляцією хворих у приміщення, захищені від доступу комарів. Медичний персонал під час роботи повинен застосовувати індивідуальні засоби захисту, щоб запобігти потраплянню крові на шкіру і слизові оболонки. Слід обов'язково повідомляти ВООЗ (протягом 24 год) про кожен випадок захворювання і заходи щодо ліквідації осередку й запобігання поширенню інфекції. В епідемічному осередку проводять дезінсекцію. У разі виникнення спалаху жовтої гарячки необхідна негайна масова вакцинація населення.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Жовта гарячка — гостра арбовірусна природно-осередкова хвороба з трансмісивним механізмом передачі, яка характеризується раптовим початком, двохвильовою високою гарячкою, різко вираженою загальною інтоксикацією, тромбогеморагічним синдромом, ураженням печінки з жовтяницею, нирок та інших органів, високою летальністю.
- Незважаючи на ендемічний характер цієї хвороби, вона може виходити за межі географічного осередку і поширюватися у віддалених регіонах. Щорічно у світі на жовту гарячку хворіють понад 200 тис. осіб, 30 тис. з яких помирають. За останні два десятиліття кількість випадків захворювання на жовту гарячку збільшилась у результаті зниження імунітету населення до інфекції, вирубування лісів, урбанізації, міграції населення і зміни клімату.
- Хвороба передається трансмісивно — через укус комарів і москітів. Існують два епідеміологічні типи жовтої гарячки: сільський і міський; останній може спричинювати виникнення епідемій.
- Характерними ознаками хвороби є гострий початок, виражена інтоксикація, наявність трьох стадій клінічного перебігу. При типовому перебігу виявляють двохвильову високу гарячку, міалгії, біль у животі, блювання, нудоту, головний біль, збудження, наявність геморагічного синдрому (носові кровотечі, кровоточивість із ясен, домішка крові в блювотних масах), іктеричність склер і шкіри, збільшення печінки й селезінки. З'являються симптоми Феррарі, Фаже, "амарильна маска".
- Проводять вірусологічну, серологічну і гістоморфологічну діагностику.
- Специфічних засобів лікування жовтої гарячки немає. Можливе лише патогенетичне і симптоматичне лікування, спрямоване на зменшення симптомів для більш комфортного стану пацієнтів.
- При тяжких формах хвороби з вираженим геморагічним синдромом, олігурією, анурією, інтенсивною жовтяницею, шлунковими кровотечами, енцефалітом летальність сягає 40—50 %.

- Вакцинація є найважливішим заходом профілактики жовтої гарячки. Щеплення необхідно проводити також мандрівникам у країни Африки й Америки. Вакцина високоефективна. Для 95 % вакцинованих осіб вона забезпечує ефективний імунітет через тиждень після імунізації.
- Згідно з Міжнародними медично-санітарними правилами 2005 року, кожна держава зобов'язана негайно повідомляти ВООЗ та уряди сусідніх країн про всі випадки захворювання на жовту гарячку.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення жовтої гарячки.
2. Схарактеризуйте актуальність захворювання.
3. Назвіть властивості вірусу, що спричинює жовту гарячку.
4. Яка епідеміологія жовтої гарячки?
5. Опишіть патогенез захворювання.
6. Назвіть стадії клінічного перебігу жовтої гарячки.
7. Дайте характеристику стадії жовтяниці.
8. Які клінічні критерії діагностики жовтої гарячки?
9. Назвіть лабораторні критерії діагностики жовтої гарячки.
10. Дайте оцінку інформативності методів лабораторного підтвердження діагнозу жовтої гарячки.
11. Які принципи лікування хворого на жовту гарячку?
12. Укажіть методи профілактики жовтої гарячки. Які дії лікаря за підозри або в разі виявлення хворого на жовту гарячку?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудником жовтої гарячки є:**

A. Шигела
B. Сальмонела
C. Флавівірус фебрицис
D. Амеба гістолітична
E. Респіраторно-синцитіальний вірус

**2. Який механізм передачі збудника?**

A. Аліментарний
B. Трансплацентарний
C. Парентеральний
D. Трансмісивний
E. Фекально-оральний

**3. Джерелом інфекції є:**

A. Миші
B. Папуги
C. Коти
D. Людина
E. Птахи

**4. До якої групи захворювань належить жовта гарячка?**

A. Геморагічні гарячки
B. Кишкові антропонози
C. Сапронози
D. Геогельмінтози
E. Біогельмінтози

**5. Що лежить в основі патогенезу жовтої гарячки?**

A. Авітаміноз
B. Бактеріємія
C. Вірусемія
D. Реакція імунних комплексів із розвитком геморагічного васкуліту
E. Пневмонія

**6. Провідним клінічним проявом жовтої гарячки є:**

A. Двоїння в очах
B. Парези
C. Геморагії
D. Кашель
E. Нежить

**7. Для підтвердження діагнозу жовтої гарячки використовують:**

A. Мікроскопію мокротиння
B. РЗК
C. Реакцію Хаддлсона
D. Реакцію Райта
E. Бактеріологічний посів

**8. Для лікування хворих на жовту гарячку призначають:**

A. Пеніцилін
B. Доксициклін
C. Ацикловір
D. Патогенетичну терапію
E. Ацетилсаліцилову кислоту

**9. Для профілактики жовтої гарячки застосовують:**

A. Живу вакцину 17Д
B. Специфічний імуноглобулін
C. Вакцину БЦЖ
D. Вакцину АКДС
E. Анатоксин

10. **З метою неспецифічної профілактики жовтої гарячки проводять:**

A. Дезінфекцію

B. Хімічну дератизацію

C. Дезінсекцію

D. Стерилізацію

E. Біологічну дератизацію

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — C; **2** — D; **3** — D; **4** — A; **5** — C; **6** — C; **7** — B; **8** — D; **9** — A; **10** — C.

# ГАРЯЧКА ДЕНГЕ

Гарячка денге (часто просто денге; англ. *dengue fever*) — гостре інфекційне захворювання, що має схильність до епідемічного поширення і проявляється гарячкою, інтоксикацією, міалгією, артралгією, висипом, лімфаденопатією, лейкопенією, іноді — геморагічним синдромом (денге-васкулопатія). Це арбовірусне захворювання, зооноз із трансмісивним механізмом передачі.

## ВСТУП

Хвороба належить до інфекцій, що підпадають під регуляцію Міжнародних медико-санітарних правил 2005 року. Нині ВООЗ вважає необхідним виділяти гарячку денге (класичну) і тяжку гарячку денге. До останньої належать геморагічна гарячка денге і шоковий синдром. Легкість зараження людей, швидкість поширення, тяжкий перебіг, висока летальність — особливості, на основі яких це захворювання можна віднести до таких інфекційних хвороб, які справляють значний вплив на здоров'я населення і можуть швидко поширюватися в міжнародних масштабах, у зв'язку з чим входять до переліку подій, здатних зумовити надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я. Гарячка денге належить до хвороб, які підпадають під регуляцію сучасних Міжнародних медико-санітарних правил 2005 року. Збудник інфекції входить до переліку біологічних агентів, які визнано чинниками біологічної зброї. Наразі кожного року відбуваються епідемії гарячки денге, а раз на 3 роки — епідемії гарячки денге з геморагічними проявами. За останні роки захворюваність на гарячку денге у світі значно зросла; понад 2,5 млрд людей (більше ніж 40 % населення земної кулі) піддаються ризику захворіти на цю інфекцію. Згідно з останніми оцінками експертів ВООЗ, щорічно в світі реєструють 50—100 млн випадків інфікування вірусом денге, а 500 тис. осіб з тяжкою гарячкою денге потребують госпіталізації, причому значну частку з них становлять діти. Близько 2,5 % хворих помирає. До 1970 р. епідемії тяжкої гарячки денге відбулися лише в 9 країнах. У XXI ст. захворювання вже є ендемічним більше ніж у 100 країнах Африки, Америки, Східного Середземномор'я та островів Західної частини Тихого океану. Найвищий рівень захворюваності реєструють у Південній Америці, Південно-Східній Азії й на островах Західної частини Тихого океану. У 2008 р. саме там було виявлено понад 1,2 млн випадків гарячки денге, а у 2010 р. — понад 2,3 млн (згідно з офіційними даними ВООЗ). Поширеність захворювання також збільшується: з 2000 р. принаймні у 8 регіонах, в яких раніше не було гарячки денге, зареєстровано її спалахи, включаючи Непал, Бутан, Макао, Гонконг, Мадагаскар, острів Пасхи, Галапагоські та Гавайські острови. У міру поширення інфекції в нові регіони не тільки зростає кількість випадків, а й відбуваються вибухові її спалахи. Натепер загроза спалахів гарячки денге існує і в Європі. У 2010 р. місцеву передачу вірусу денге вперше зареєстровано у Франції та Хорватії, а завезені випадки відбулися у трьох інших європейських державах. У період спалаху на островах архіпелагу Мадейра (Португалія) у 2012 р. діагностовано 1800 випадків захворювання, а завезені випадки виявлено ще в п'яти інших країнах Європи. Денге є найбільш поширеною вірусною інфекцією, яку передають членистоногі; її тягар становить близько 1600 втрачених років життя на 1 млн населення з поправкою на тривалість інвалідності. Це приблизно такий самий тягар захворювання, який спричинюють туберкульоз, "дитячі" та тропічні хвороби разом.

## ЕТІОЛОГІЯ

Джерело інфекції — хворі люди, мавпи. Резервуаром інфекції є комарі роду Aedes та підроду Stegomyia, можливо, і кажани. Вважають, що серотип 2 вірусу денге (DEN-2) значно поширений у Південно-Східній Азії і може бути причиною того, що там не трапляється жовта гарячка, до якої формується перехресний імунітет саме через поширеність гарячки денге. Серотип 3 (DEN-3) переважає у Карибському басейні, DEN-1 — на островах Тихого океану (Гаваї, Маршаллові острови), DEN-4 — у Південній Америці, переважно у Бразилії.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Розрізняють *епідемічну* і *гіперендемічну* циркуляцію вірусу денге. Епідемічна циркуляція відбувається тоді, коли тільки один штам одного типу збудника поширюється на певній території. У період збільшення кількості комарів і сприйнятливих осіб на цій території відбувається епідемія. Така модель реалізується у деяких регіонах Африки, Південної Америки, Азії, де вірус знову з'явився, і в малих острівних державах. Мандрівники в ці регіони піддаються підвищеному ризику зараження гарячкою денге тільки в період епідемічної циркуляції. Гіперендемічна циркуляція (домінантна модель глобальної передачі денге) відбувається тоді, коли безперервно циркулюють одразу кілька типів збудника серед великої популяції сприйнятливих осіб і комарів із сезонними коливаннями чисельності або без них. У таких регіонах з віком збільшується кількість імунного населення, унаслідок чого первинні захворювання розвиваються у дітей і приїжджих, але циркуляція кількох типів вірусу призводить до ризику виникнення тяжкої

форми з геморагічними проявами (денге-васкулопатії). Мандрівники, які відвідують ці території, мають вищий ризик заразитися, порівняно з регіонами, в яких відбувається тільки епідемічна циркуляція. Нині цикл передачі переважно зумовлений циркуляцією збудника між комарами і людьми; зберігається й вертикальна передача у комарів.

Вірус денге передається людині комарами роду Aedes, зокрема видами Aedes aegypti та Aedes albopictus, унаслідок укусу. Наразі це відбувається в окремих регіонах Південної Америки. Комарі цього виду, як правило, живуть між 35° північної широти і 35° південної широти, у місцевостях, розташованих на висоті нижче 1000 м над рівнем моря. Нападають вони зазвичай удень; пік їхніх укусів реєструють у ранкові години і ввечері перед заходом сонця, на відміну від комарів роду Anopheles, що переносять малярію і нападають уночі. Комарі роду Aedes відкладають яйця у будь-які ємності з водою (навіть у заглибленнях у ґрунті, що є слідами людини), розміщені поблизу житлових будівель. Укуси цього виду комарів маловідчутні для людей. Якщо самку комара потурбувати під час кровосмоктання, вона не закінчує живлення, а обов'язково повертається багато разів, що робить її ефективним переносником вірусу денге. Людина може заразитися після одного укусу. За кожен період живлення самка Aedes aegypti кусає велику кількість людей. Aedes albopictus, другий за значущістю переносник вірусу денге, поширився у Північну Америку і Європу; ці комарі легко адаптуються до нового середовища і тому можуть виживати у прохолодних регіонах Європи. Вірус розмножується у клітинах кишкового епітелію комара і через 8—10 днів потрапляє у слинні залози. З цього моменту комарі є заразними для людини і зберігають її протягом 65 днів. Вірус ніяк не впливає на заражених комарів, залишається в організмі переносника до кінця життя та передається їхнім нащадкам вертикальним шляхом. Вірус денге здатний поширюватися через інфіковану кров і при трансплантації органів. У деяких країнах від 1,6 до 6 переливань крові на кожні 10 000 є причиною зараження гарячкою денге. Збудник також може передаватися від матері до дитини під час вагітності або при пологах, як це буває при малярії. Інші механізми передачі вірусу денге зазвичай не характерні. Немовлята і маленькі діти є групою ризику; вони мають вищий ризик серйозно захворіти, якщо добре харчуються та здорові. Це відрізняє гарячку денге від багатьох інших інфекцій, що, як правило, мають тяжчий перебіг у дітей, які недоїдають, нездорові або погано харчуються. У жінок тяжкі форми розвиваються частіше, ніж у чоловіків. Гарячка денге може бути небезпечною для життя у пацієнтів із хронічними захворюваннями, такими як цукровий діабет і бронхіальна астма. Постінфекційний імунітет зберігається близько 2 років, але він генотипоспецифічний, тому можливі повторні випадки навіть через 2—3 міс. внаслідок зараження іншим генотипом. Отже, вірус денге може передаватися трансмісивним і гемоконтактним шляхами.

## ПАТОГЕНЕЗ

Після укусу людини зараженим комаром у місці інокуляції через 3—5 днів виникає обмежене вогнище запалення, де відбувається розмноження і накопичення вірусу протягом інкубаційного періоду. Реплікація вірусу здійснюється у клітинах СМФ. В останні 12 год інкубаційного періоду збудник виходить у кров. Вірусемія триває до 3—5-го дня гарячки. Денге може перебігати у класичній і тяжкій формах, при цьому суворої залежності від серотипу вірусу не виявлено — встановлено, що тяжку гарячку денге здатні спричинити всі 4 серотипи. Збудник інфекції справляє значний токсичний вплив, з яким пов'язують дегенеративні зміни у структурах печінки, нирок, міокарда. При тяжкій денге важливу роль відіграє початкове потрапляння в організм людини серотипів 1, 3 чи 4, а потім — і серотипу 2. Посилене накопичення серотипу 2 відбувається у клітинах СМФ за наявності *субнейтралізувальних* концентрацій перехресних гетеротипових антитіл до флавівірусів. Комплекси вірус—антитіло проникають у клітини СМФ за допомогою Fc-рецепторів. Реплікація вірусу в цих клітинах може призводити до серії вторинних реакцій, таких як активація системи комплементу, калікреїн-кінінової системи тощо, і до розвитку тромбогеморагічного синдрому. Геморагічні прояви виникають у разі повторного інфікування місцевих жителів, які вже хворіли на класичну форму денге, або при первинному інфікуванні новонароджених, які отримали антитіла від перехворілих колись матерів. Інтервал між первинним сенсибілізувальним і повторним вирішальним зараженням може варіювати від 3 міс. до 5 років. При первинному інфікуванні будь-яким серотипом вірусу виникає класична форма денге. Люди, які вперше приїжджають в ендемічний осередок, хворіють тільки на класичну форму денге. При тяжкому перебігу захворювання з геморагічним синдромом пошкоджуються переважно дрібні кровоносні судини (звідси і назва цього стану — денге-васкулопатія); у них відбуваються набухання ендотелію, периваскулярний набряк й інфільтрація мононуклеарами. Підвищення проникності судинної стінки призводить до зменшення об'єму циркуляційної плазми, аноксії тканин, метаболічного ацидозу. Ураження судин середнього калібру і порушення агрегації крові зумовлюють розвиток генералізованих геморагічних проявів, виникнення ДВЗ-синдрому. У більш тяжких випадках спостерігаються численні крововиливи в ендокард і перикард, під плевру, в очеревину, слизові оболонки шлунка і кишок, у тканини головного мозку. При летальному завершенні хвороби у понад 90 % гепатоцитів і клітин Купффера був виявлений значний ступінь запалення, схожий на той, що відбувається при летальних випадках жовтої гарячки та інших геморагічних гарячок.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У 2012 р. ВООЗ запропонувала виділяти дві форми гарячки денге — класичну й тяжку; до останньої належать геморагічна гарячка денге і шоковий синдром. У МКХ-11 хворобу класифікують під кодом 1D2Z.

Інкубаційний період триває від 3 до 15 днів. Захворювання зазвичай починається раптово. Лише в окремих хворих за 6—10 год виникають виражені

продромальні симптоми: відчуття розбитості, головний біль. Частіше серед повного здоров'я з'являються озноб, головний і ретроорбітальний біль, сильний біль у спині, крижах, хребті й суглобах (звідси одна з назв — "костоломна гарячка"). Гарячка є в усіх хворих; температура тіла швидко підвищується до 39—40 °С. До типових скарг належать різка слабість, погіршення апетиту, нудота, блювання, запаморочення, безсоння. У більшості хворих виявляють гіперемію і пастозність обличчя, ін'єкцію кон'юнктиви, гіперемію ротоглотки. Майже у 80 % осіб, інфікованих вірусом денге, не виникають симптоми або вони незначні. У близько 5 % інфікованих осіб хвороба має тяжчий перебіг; у деяких із них вона стає загрозливою для життя. Перебіг класичної форми сприятливий, хоча в окремих хворих (до 1 %) можуть розвинутися кома, зупинка дихання. Характерні зміни пульсу: спочатку він прискорений, а з 2—3-го дня змінюється на брадикардію — до 40 за 1 хв. Виражені артралгія, міалгія і загальна м'язова ригідність ускладнюють пересування хворих. У багатьох хворих збільшуються периферичні лімфатичні вузли. До кінця 3-ї доби температура тіла критично знижується. Ремісія триває 1—3 дні, згодом знову виникає гарячка і з'являються основні симптоми хвороби; проте це відбувається по-різному в різних людей. Через 2—3 дні температура тіла знижується. Загальна тривалість гарячки становить від 2 до 9 днів. Характерним симптомом денге є висип. Іноді він виникає під час першої хвилі гарячки, частіше протягом другої хвилі, а інколи — у період апірексії після другої хвилі гарячки, на 6—7-й день захворювання. Однак у багатьох хворих висип відсутній. Частіше висип макулопапульозний (короподібний), проте може бути петехіальним, скарлатиноподібним (дрібноцятковим), уртикарним. Елементи висипу є рясними, сверблять, спочатку з'являються на тулубі, а потім поширюються на кінцівки, залишаючи після себе лущення; вони зберігаються протягом 3—7 днів. Геморагічні прояви виникають рідко у вигляді незначних кровотеч з носа чи ясен (в 1—2 % хворих). У період реконвалесценції протягом 4—8 тиж. хворих турбують астенія, погіршення апетиту, безсоння, біль у м'язах і суглобах.

При тяжкій денге розвивається геморагічна гарячка. Для цієї форми характерні чотири основні прояви: висока гарячка, кровотеча, гепатомегалія, недостатність кровообігу. Захворювання починається раптово, супроводжується підвищенням температури тіла, кашлем, анорексією, нудотою, блюванням, болем у животі, іноді дуже сильним. Початковий період триває 2—4 дні. На відміну від класичного перебігу денге, міалгія, артралгія, ломота в тілі виникають рідко. Температура тіла підвищується до 39—41 °С; слизова оболонка ротоглотки гіперемована, пальпуються збільшені лімфатичні вузли і печінка. У період розпалу стан хворого швидко погіршується, наростає слабість. Протягом цього періоду у грудній клітці та черевній порожнині може з'явитися рідина. Вона продовжує депонуватися і в інших порожнинах, що спричинює розлади гемодинаміки. Ексудативний перикардит призводить до ГСН. Можуть виникати тяжкі кровотечі, частіше шлунково-кишкові. Хворі, які пережили період розпалу, швидко починають одужувати. Рецидиви інфекції не зареєстровані. У 5 % хворих на геморагічну гарячку денге розвивається шоковий синдром; у період розпалу геморагічних проявів на 2—7-й день захворювання виникають занепокоєння, блідість обличчя, ціаноз губ, кінцівки стають холодними. У половини цих хворих виявляють петехії, що локалізуються частіше на лобі й на дистальних ділянках кінцівок. Розвивається виражена артеріальна гіпотензія, зменшується пульсовий тиск, з'являється прогресивна тахікардія, наростає ціаноз кінцівок, виникають патологічні рефлекси. Смерть зазвичай настає на 4—5-й день захворювання. Криваве блювання, кома є прогностично несприятливими ознаками. Поширений ціаноз і генералізовані судоми знаменують собою термінальний стан.

## УСКЛАДНЕННЯ

У 0,5—6 % випадків тяжкого перебігу виникає енцефаліт, гепатит. Також можуть розвинутися енцефаломієліт, синдром Гієна—Барре, зрідка міокардит, гостра печінкова недостатність.

## ДІАГНОСТИКА

У зв'язку з тим що клінічні прояви гарячки денге, особливо в ранній стадії, є не дуже специфічними, були запропоновані певні критерії клінічної діагностики. Для визначення випадку *денге* як підозрілого у хворого мають бути гостра гарячка і щонайменше два з таких проявів: сильний головний біль; ретроорбітальний біль; лімфаденопатія; виражена міалгія; біль у кістках і суглобах; макулопапульозний висип; геморагічні прояви; лейкопенія. Для визначення випадку *геморагічної гарячки денге* як підозрілого необхідна наявність перерахованих вище ознак і виникнення позитивного турнікетного (джгутового) тесту; петехій, синців, пурпури; кровотеч із травного тракту; крововиливів у місцях ін'єкцій; кровотеч з інших ділянок; тромбоцитопенії (< 100 000 клітин в 1 мкл); витоку плазми крові через підвищену проникність судин, що супроводжується одним з таких симптомів: зростання на більше ніж 20 % середнього значення гематокриту для певного віку і статі; зниження гематокриту більше ніж на 20 % після поповнення втрат рідини порівняно з вихідним його показником; наявність плевриту, асциту, гіпопротеїнемії. Для проведення турнікетного тесту медичний працівник накладає манжету для вимірювання артеріального тиску (або джгут) на руку хворого і залишає її на 5 хв. Після зняття манжети він підраховує всі невеликі червоні плями, що виникли на шкірі. Велика кількість плям підтверджує наявність у хворого геморагічного синдрому і, відповідно, геморагічної гарячки денге. *Шоковий синдром* діагностують у випадках, що відповідають усім зазначеним вище клінічним критеріям і супроводжуються значними розладами гемодинаміки, ознаками яких слугують: швидкий, слабкий пульс; мала різниця між систолічним і діастолічним тиском (пульсовий тиск < 20 мм рт. ст.), з підвищенням периферичного судинного опору й діастолічного тиску; артеріальна гіпотензія; холодна, липка шкіра; зміна психічного стану в період розпалу хвороби.

Характерними змінами у загальному аналізі крові є лейкопенія, лімфоцитоз, збільшення ШОЕ. Зміни результатів інших лабораторних досліджень визначаються формою хвороби, ступенем тяжкості тощо.

*Специфічна діагностика.* Найчастіше застосовують виділення вірусу з крові та інших рідин у культурі тканин або за допомогою лабораторних тварин (біологічний метод); ПЛР для виявлення в крові РНК вірусу; серологічні реакції — ІФА, РПГА (РЗК) тощо. Слід пам'ятати, що низька чутливість до IgM знижує діагностичне значення методу ELISA. Наростання титру антитіл класу IgG у 4 рази, виявлене методом ELISA або РПГА в парних сироватках, свідчить про гостру або нещодавню інфекцію, але тільки ретроспективно.

## ЛІКУВАННЯ

Нині етіотропне противірусне лікування гарячки денге не розроблено. Обов'язковою є госпіталізація хворих в ізольовані палати чи бокси, захищені від проникнення комарів, у регіонах, де можлива подальша передача інфекції. Призначають суворий ліжковий режим, вітамінізовану і висококалорійну щадну дієту з урахуванням органної патології. Дуже важливе значення має догляд за хворим. Проводять патогенетичне і симптоматичне лікування, яке включає застосування дезінтоксикаційних, протишокових, кровоспинних засобів. Здійснюють респіраторну підтримку. За показаннями переливають одногрупну плазму або еритроцитарну масу. Призначають діуретики, коригують кислотно-основний баланс.

## ПРОФІЛАКТИКА

Наразі у світі не існує зареєстрованих вакцин проти гарячки денге. На початку 2016 р. перша вакцина "Dengvaxia CYD-TDV" була впроваджена у 20 країнах для використання в осіб віком 9—45 років, які проживають в ендемічних щодо гарячки денге регіонах. Це жива рекомбінантна тетравалентна (проти всіх серотипів вірусу денге) вакцина, три дози якої треба вводити за графіком 0—6—12 міс. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, її слід застосовувати лише для запобігання розвитку геморагічної гарячки денге в тих осіб, які раніше перенесли класичну форму або є серопозитивними після вакцинації. Щеплення неімунних осіб, навпаки, пов'язане з підвищеним ризиком розвитку тяжкої гарячки денге, якщо вони потім інфікуються природним шляхом. Це застереження з'явилося у 2017 р. після того, як у Філіппінах призупинили вакцинацію через тяжкі наслідки, у тому числі летальні. Для ендемічних країн у рамках програми боротьби з гарячкою денге рекомендований передвакцинальний скринінг — щеплюють тільки пацієнтів, у яких є антитіла, або тих, які мають документальне підтвердження цієї інфекції в анамнезі. Щоб запобігти зараженню, ВООЗ також рекомендує зменшувати популяцію комарів і захищати людей від їхніх укусів. З цією метою знищують місця виплоду комарів біля житлових будівель; обробляють водойми інсектицидами залишкової дії; застосовують просочені піретрином сітки на вікнах, завіси з марлі на входах, інсектицидні аерозолі, випарники. У приміщеннях має бути примусова вентиляція. Також рекомендують наносити протимоскітні засоби на шкіру, просочувати одяг репелентами. Біля житлових будівель потрібно спорожнювати відкриті ємності з водою, щоб комарі не могли відкладати в них яйця. Також потрібно ліквідувати водойми, калюжі зі стоячою водою поблизу житла, оскільки вони приваблюють комарів і створюють умови для їх розмноження.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Гарячка денге — гостре інфекційне захворювання, що має схильність до епідемічного поширення і проявляється гарячкою, інтоксикацією, міалгією, артралгією, висипом, лімфаденопатією, лейкопенією, іноді — геморагічним синдромом (денге-васкулопатія).
- Легкість зараження людей, швидкість поширення, тяжкий перебіг, висока летальність — особливості, на основі яких це захворювання можна віднести до таких інфекційних хвороб, які справляють значний вплив на здоров'я населення і можуть швидко поширюватися в міжнародних масштабах, у зв'язку з чим входять до переліку подій, що здатні зумовлювати надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я.
- Вірус денге належить до роду Flavivirus, родини Flaviviridae екологічної групи арбовірусів. Містить РНК, має двошарову ліпідну оболонку. Інактивується при обробленні протеолітичними ферментами і в разі нагрівання до 60 °С і вище, під дією ультрафіолетового випромінювання.
- Джерело інфекції — хворі люди, мавпи. Резервуаром інфекції є комарі роду Aedes та підроду Stegomyia, можливо, і кажани.
- Вірус денге передається людині комарами роду Aedes, зокрема видами Aedes aegypti та Aedes albopictus, унаслідок укусу.
- Для визначення випадку *денге* як підозрілого у хворого мають бути гостра гарячка і щонайменше два з таких проявів: сильний головний біль, ретроорбітальний біль, лімфаденопатія. виражена міалгія, біль у кістках і суглобах, макулопапульозний висип, геморагічні прояви, лейкопенія.
- Підтверджують діагноз на основі таких лабораторних методів: виділення вірусу з крові та інших рідин у культурі тканин або за допомогою лабораторних тварин (біологічний метод); ПЛР для виявлення в крові РНК вірусу; серологічних реакцій — ІФА, РПГА (РЗК) тощо.
- Етіотропну терапію не розроблено. Проводять патогенетичне і симптоматичне лікування, яке включає застосування дезінтоксикаційних, протишокових, кровоспинних засобів.
- Наразі у світі не існує зареєстрованих вакцин проти гарячки денге. Щоб запобігти зараженню, ВООЗ рекомендує зменшувати популяцію комарів і захищати людей від їхніх укусів.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення гарячки денге.
2. Яка актуальність гарячки денге на сучасному етапі?
3. Назвіть можливе джерело інфекції, резервуар і механізм передачі інфекції при цьому захворюванні.
4. Які особливості етіології і патогенезу гарячки денге?
5. Укажіть клінічні прояви захворювання.
6. Назвіть ускладнення хвороби та її наслідки.
7. Які зміни в результатах лабораторних досліджень виявляють у хворих на гарячку денге?
8. Назвіть методи специфічної діагностики цього захворювання.
9. Які принципи лікування хворих на гарячку денге?
10. Укажіть методи профілактики.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудник гарячки денге належить до:**
   A. Аренавірусів
   B. Флавівірусів
   C. Філовірусів
   D. Буньявірусів
   E. Тогавірусів
2. **Природним резервуаром гарячки денге є:**
   A. Пацюки
   B. Комари роду Anopheles
   C. Мавпи
   D. Собаки
   E. Комарі роду Aedes
3. **Найвищий рівень захворюваності на гарячку денге реєструють у:**
   A. Північній Америці
   B. Південній Америці
   C. Австралії
   D. Африці
   E. Європі
4. **Який основний механізм зараження гарячкою денге?**
   A. Фекально-оральний
   B. Вертикальний
   C. Трансмісивний
   D. Повітряно-краплинний
   E. Контактний
5. **Який інкубаційний період характерний для гарячки денге?**
   A. 1–2 доби
   B. Від 3 до 15 діб
   C. До 3 тиж.
   D. Від 1 до 10 днів
   E. Від 15 до 45 днів
6. **Геморагічний синдром при гарячці денге розвивається:**
   A. На початку захворювання
   B. Протягом 2–3-ї доби
   C. На 2–7-у добу
   D. На 2-му тижні
   E. Не розвивається
7. **Ускладненням гарячки денге може бути:**
   A. Панкреатит
   B. Отит
   C. Пневмонія
   D. Енцефаліт
   E. ГНН
8. **Який характер найчастіше має екзантема при гарячці денге?**
   A. Макулопапульозний
   B. Розеольозний
   C. Везикульозний
   D. Пустульозний
   E. Папульозний
9. **Для етіотропного лікування гарячки денге ефективний:**
   A. Ацикловір
   B. Ремдесевір
   C. Занамівір
   D. Пеніцилін
   E. Немає правильної відповіді
10. **Основним заходом профілактики гарячки денге є:**
    A. Щеплення живою вакциною
    B. Щеплення рекомбінантною вакциною
    C. Уведення анатоксину
    D. Уживання фторхінолонів
    E. Захист від укусу комарів

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – B; **2** – E; **3** – B; **4** – C; **5** – B; **6** – C; **7** – D; **8** – A; **9** – E; **10** – E.

# ГАРЯЧКА МАРБУРГ

Гарячка Марбург (англ. *Marburg fever*; син.: хвороба, яку спричинює вірус Марбург, марбурзька вірусна хвороба, церкопітекова гарячка) — гостра вірусна природно-осередкова хвороба, яка характеризується тяжким перебігом, вираженим геморагічним синдромом, ураженням печінки, травного каналу, ЦНС і часто закінчується летально.

Ця хвороба належить до інфекцій, що підпадають під регуляцію Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року. Спорадичні випадки виникають у східних і південних регіонах Африки (зареєстровано випадки в Кенії, ПАР, Зімбабве, Уганді, Кенії, ДР Конго й Анголі), для яких вона є ендемічною. Випадки геморагічної гарячки Марбург виникають і за межами Африки, наприклад під час спалаху 1967 р., але загалом їх небагато. У 2008 р. у жителя Нідерландів підтвердили геморагічну гарячку Марбург після його подорожі до Уганди, а згодом він помер. Також у 2008 р. американський турист захворів на гарячку Марбург після повернення з Уганди й одужав. Обидва туристи відвідали відому печеру, заселену фруктовими кажанами, у національному парку.

Актуальність проблеми зумовлена спрощеною передачею інфекції від хворої людини, легкістю зараження персоналу лабораторій, який працює із зеленими мавпами, й осіб, які приїжджають в ендемічні регіони. Значний ризик поширення інфекції в інші країни існує в разі перевезення інфікованих мавп і людей в інкубаційний період або на ранній стадії захворювання. Швидка діагностика у тих випадках, коли може виникнути підозра на геморагічну гарячку Марбург, є важливим моментом у розгортанні системи протиепідемічних заходів.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник належить до родини Filoviridae. Віріони тонкі (від лат. *filum* — нитка), містять ліпідну зовнішню оболонку, яка оточує спіральний нуклеокапсид. Геном складається з однієї молекули одноланцюгової РНК. У біологічному матеріалі вірус Марбург достатньо стійкий до нагрівання. У крові й плазмі він інактивується впродовж 30 хв при 60 °С, у 10 % суспензії печінки мавп — упродовж 1 год при 56 °С. У суспензії печінки і тканинах вірус зберігається за кімнатної температури протягом 5 тиж., за температури 70 °С — упродовж року. УФО інактивує його впродовж 30 с — 2 хв. Вірус чутливий до дії розчинників жирів: етилового ефіру, хлороформу, дезоксихолату. Антигенний склад вірусу Марбург вирізняється дуже високою специфічністю. Єдиний вірус, який має з ним антигенну спорідненість, — це вірус гарячки Ебола, що належить до тієї самої родини.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основне первинне джерело збудника — це печерні кажани, зокрема єгипетський фруктовий; у них було виявлено антитіла до вірусу Марбург і сам вірус. Хворі часто занедужували після тривалого огляду печер або праці в рудниках. В експерименті чутливими до вірусу є морські свинки; також вивчено розмноження вірусу в організмі комара Aedes aegypti.

Індекс контагіозності при зараженні людини від мавп у лабораторіях становить 59 %. Передача вірусу здійснюється контактним шляхом через уражені шкіру і слизові оболонки (ротової порожнини, очей) у разі потрапляння на них інфікованої крові, сечі, виділень із дихальних шляхів.

Для передачі вірусу від хворої людини необхідний тісний контакт із нею. В інкубаційний період хворий не заразний. Передача інфекції відбувається внаслідок контакту із фізіологічними рідинами (випорожненнями, блювотними масами, сечею, слиною і виділеннями з дихальних шляхів) із високою концентрацією вірусів, особливо якщо в цих рідинах міститься кров. Передача вірусу може відбуватися через інфіковану сперму (вірус було виявлено у спермі через 7 тиж. після клінічного одужання).

У міру розвитку хвороби пацієнти стають все більш заразними і найбільшу небезпеку для оточення становлять у разі тяжкого її перебігу. Тісний контакт із тяжкохворим під час догляду за ним у домашніх або лікарняних умовах, а також певна практика поховання в Африканських країнах є основними шляхами зараження. Передача вірусу через забруднені інструменти для ін'єкцій або в результаті уколу голкою призводить до розвитку вкрай тяжких форм хвороби, швидкого погіршення стану і найвищої летальності (гемоконтактний шлях).

Серологічне обстеження населення різних вікових груп, які проживають на територіях, де реєструється захворювання, та в інших регіонах Африки, виявило антитіла у жителів Зімбабве, Заїру, Кенії, Ліберії, Нігерії, Судану. Незважаючи на очевидну наявність в Африці природних осередків, де зберігається вірус Марбург, дотепер не вдалося уточнити їх територіальне розміщення й екологічні чинники, що зумовлюють існування в природі чи періодичну появу високопатогенного для людини вірусу.

## ПАТОГЕНЕЗ

Інфікування відбувається в разі потрапляння вірусу в ротову порожнину або на кон'юнктиву під час контакту з інфікованими тваринами чи хворою людиною. Медичний персонал заражається під час роботи з хворими внаслідок порізів чи уколів, якщо кров або секційний матеріал, що містить вірус, потрапляє на ушкоджені ділянки шкіри. Гематогенним шляхом вірус розноситься в різні органи й тканини, розмножується у багатьох паренхіматозних органах (зокрема в печінці, селезінці, легенях; ймовірно, у надниркових залозах і кістковому мозку). Патологічні зміни в цих органах є наслідком прямої дії вірусу. Із організму збудник виділяється із секретом із носоглотки і кон'юнктиви, із сечею, спермою. Гістологічні зміни в печінці мають вигляд фокальних некрозів з утворенням еозинофільних тілець, а також невеликих овальних і серпоподібних базофільних включень у всіх тканинах, у тому числі в міокарді, легенях, селезінці. Постійними ознаками є тромбоцитопенія,

зниження рівня факторів згортання (II, V, VII, VIII і X) у плазмі крові, ураження стінок кровоносних судин, значне підвищення їх проникності. При гарячці Марбург у процес залучається ЦНС: виникають симптоми застою в мозкових судинах, набряк і гіперемія м'якої та павутинної оболон, гліальні вузликові ушкодження в сірій і білій речовині й навіть у деяких корінцях спінальних нервів. Зміни в ЦНС бувають настільки вираженими, що можуть стати причиною смерті хворого, а клінічні прояви, що виникають при цьому, відповідають клінічній картині енцефаліту.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 хвороба, спричинювана вірусом Марбург, має код A98.3. Інкубаційний період становить 2—16 днів; при первинному зараженні він триває в середньому 3—7 днів, при вторинному — 5—9 днів. Продромальний період відсутній. Починається захворювання гостро, зі швидкого підвищення температури тіла впродовж кількох годин до 39—40 °С, часто з ознобом, збереженням її на високому рівні протягом 7—8 днів і подальшим поступовим зниженням. Із перших днів хвороби виникають ознаки загальної інтоксикації; хворих турбують головний біль, розбитість, біль у м'язах і суглобах, колючий біль у грудях, що посилюється при вдиху, іноді сухий кашель. Виникають відчуття сухості і біль у горлі, кон'юнктивіт, гіперемія слизової оболонки ротоглотки; на твердому і м'якому піднебінні, язиці з'являються везикули, поверхневі ерозії без вираженого некрозу (на відміну від гарячки Ласса). Підвищується м'язовий тонус, особливо жувальних м'язів, шиї і спини; під час пальпації вони болючі.

Через 3—4 дні приєднується ураження травного каналу. З'являються тяжка водяниста діарея, біль у животі, нудота й блювання. Діарея може тривати 1 тиж. На цій стадії хвороби пацієнти мають виснажений вигляд: очі глибоко запалі, риси обличчя загострені, будь-яка міміка відсутня, виражена апатія, що нагадує холерний алгід.

У половини хворих зі світлою шкірою на 4—5-й день хвороби на тулубі й сідницях з'являється макулопапульозний висип, що поширюється на верхні кінцівки, шию, обличчя. У деяких хворих на її тлі можуть виникати везикульозні елементи, які завжди є на м'якому і твердому піднебінні; згодом вони трансформуються у поверхневі виразки.

На 5—7-й день у хворих розвивається геморагічний синдром, який проявляється гематомами в місцях ін'єкцій, крововиливами в шкіру, кон'юнктиву (мал. 59), слизову оболонку ротової порожнини, раптовими кровотечами з носа, ясен, шлунка, кишок, матки, а також гематурією. Можливі психічні й неврологічні розлади, порушення свідомості; характерним є раптове виникнення стану прострації. Наприкінці 1-го, іноді на 2-му тижні ознаки інтоксикації досягають максимальної вираженості, унаслідок чого хворі нерідко помирають.

Тривалість вираженої стадії хвороби становить до 2 тиж., період одужання затягується до 3—4 тиж. У цей час спостерігають періодичний біль у животі, зниження апетиту, тривалі психічні розлади.



**Мал. 59.** **Крововиливи при гарячці Марбург**

## УСКЛАДНЕННЯ

У гострий період найчастішими ускладненнями є кровотечі, дегідратація. Також загрожують життю хворого ГСН, мозкова кома, зрідка ГНН. Можуть розвиватися психоз, панкреатит. До пізніх ускладнень належать поперечний мієліт, увеїт, алопеція, орхіт. Під час окремих спалахів летальність сягала 88 %.

## ДІАГНОСТИКА

*Клінічні критерії:* гострий початок захворювання, тяжкий перебіг, швидкий розвиток гарячки із симптомами інтоксикації, значними розладами травлення із 3-го дня, виснаження і зневоднювання хворого, поява з 4—5-го дня макулопапульозного висипу з типовою локалізацією, розвиток на 2-му тижні хвороби геморагічного синдрому, тяжкі ураження ЦНС (розлади свідомості, менінгеальний синдром).

*Епідеміологічні критерії:* можливий зв'язок захворювання з перебуванням у тих регіонах Африки, де можливе інфікування вірусом Марбург (мандрівки у природні осередки гарячки Марбург, дослідження тканини африканських мавп, контакт із печерними кажанами або хворими людьми).

Збудник гарячки Марбург належить до I групи особливо небезпечних патогенів (Україна) або до IV групи ризику за сучасними міжнародними стандартами ВООЗ, робота з ним потребує забезпечення максимального рівня захисту. Під час дослідження периферичної крові спостерігають лейкопенію, яка надалі може змінюватися на лейкоцитоз зі зрушенням вліво і різким збільшенням ШОЕ, тромбоцитопенію, появу незрілих лейкоцитів, анемію, анізоцитоз, пойкілоцитоз, базофільну зернистість еритроцитів. За допомогою біохімічних методів дослідження виявляють гіпокаліємію, гіпонатріємію, зниження рівня білка в плазмі крові, підвищення активності амінотрансфераз, гіперазотемію, гіпокоагуляцію, ацидоз. В аналізі сечі — протеїнурія, мікро- і макрогематурія.

*Специфічна діагностика.* Для вірусологічного дослідження беруть кров, будь-який геморагічний ексудат, сечу, рідину передньої камери ока, сперму. Проводять виділення вірусу шляхом зараження мор-

ських свинок, у культурі клітин нирок зелених мавп. Наявність антитіл ідентифікують за допомогою серологічних реакцій (ІФА). Для експрес-діагностики у крові хворих визначають наявність вірусу або його антигенів методом РНІФ. Також за допомогою моноклональних антитіл виявляють антиген вірусу, використовують ПЛР. Зворотний цикл опосередкованої ізотермічної ампліфікації транскриптази (RT-LAMP) можна застосовувати для швидкого виявлення вірусу Марбург.

## ЛІКУВАННЯ

Хворих розміщають у палатах інтенсивної терапії із низьким тиском і витяжною індивідуальною вентиляцією, що запобігає внутрішньолікарняній передачі інфекції. Потрібно обмежити процедури, під час яких можна травмувати шкіру, не вводити препарати внутрішньом'язово.

Етіотропну терапію не розроблено. Застосування рибавірину, на відміну від його призначення у разі гарячки Ласса, не дало бажаного ефекту. Уведення сироватки перехворілих осіб рідко дає профілактичний і терапевтичний ефект. Основне значення має *патогенетична терапія*: проводять комплекс заходів, спрямованих на боротьбу зі зневоднюванням, геморагічним синдромом. У разі приєднання вторинної бактерійної інфекції призначають антибіотики.

## ПРОФІЛАКТИКА

Хворі на гарячку Марбург підлягають обов'язковій госпіталізації і суворій ізоляції в окремому боксі. Для їх перевезення використовують транспортні ізолятори. Також дотримуються суворих заходів профілактики стосовно запобігання контактам медичного персоналу з кров'ю, слиною, сечею, мокротинням хворих (робота в індивідуальних засобах захисту). Розроблено рекомендації ВООЗ щодо запобігання завезенню інфекції з мавпами та іншими тваринами в неендемічні країни. Мандрівників інформують щодо можливого зараження при огляді печер. Специфічну профілактику не розроблено, проводять дослідження експериментальної вакцини.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Гарячка Марбург — вірусне природно-осередкове інфекційне захворювання, спричинюване відповідним вірусом, що підпадає під регуляцію Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року. Відомі випадки виникнення захворювання і навіть невеликі спалахи в країнах Європи і США, часто внаслідок контакту з африканськими зеленими мавпами.
- Хвороба ендемічна для деяких східних, центральних і південних регіонів Африки. Її випадки зареєстровано серед копачів, мандрівників, співробітників лабораторій, які мали контакт з органами, культурами тканин і кров'ю африканських зелених мавп.
- Збудник належить до родини Filoviridae, достатньо стійкий у навколишньому середовищі, входить до складу I групи особливо небезпечних патогенів або IV групи ризику за сучасними міжнародними стандартами ВООЗ; робота з ним потребує забезпечення максимального рівня захисту.
- Джерелом інфекції є печерні кажани. Резервуар інфекції — африканські зелені (церкопітекові) мавпи, в яких інфекція може мати безсимптомний перебіг.
- Передача вірусу здійснюється контактним шляхом через уражені шкіру і слизові оболонки, під час контакту із вірусовмісним матеріалом (медичний персонал, персонал лабораторій), а також статевим шляхом.
- Характерними ознаками є гострий початок, швидкий розвиток гарячки із симптомами інтоксикації, ураженням травного каналу, печінки, зневоднюванням хворого; можливі макулопапульозний висип, везикульозно-ерозивний стоматит, розвиток вираженого геморагічного синдрому, тяжкі ураження ЦНС. Перебіг захворювання часто тяжкий і закінчується летально.
- Підтверджують діагноз шляхом зараження морських свинок, культивації вірусу в культурі клітин нирок зелених мавп. Наявність антитіл визначають під час проведення серологічних реакцій (ІФА, РЗК, РНІФ), за допомогою моноклональних антитіл виявляють антиген вірусу. Також використовують ПЛР, зворотний цикл опосередкованої ізотермічної ампліфікації транскриптази (RT-LAMP).
- Етіотропну терапію не розроблено. Основне значення має патогенетична терапія, спрямована на боротьбу зі зневоднюванням, геморагічним синдромом.
- Хворі на гарячку Марбург підлягають обов'язковій госпіталізації і суворій ізоляції в окремому боксі. Застосовують засоби індивідуального захисту медичного персоналу.
- Специфічну профілактику не розроблено. Є рекомендації ВООЗ щодо запобігання завезенню інфекції з мавпами та іншими тваринами в неендемічні країни.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення гарячки Марбург.
2. Яка актуальність гарячки Марбург на сучасному етапі?
3. Назвіть можливе джерело інфекції, резервуар і механізм зараження при цьому захворюванні.
4. Які особливості етіології і патогенезу гарячки Марбург?
5. Укажіть клінічні прояви захворювання.
6. Назвіть ускладнення хвороби та її наслідки.

7. Які зміни лабораторних показників виявляють у хворих на гарячку Марбург?
8. Назвіть методи специфічної діагностики цього захворювання.
9. Які принципи лікування хворих на гарячку Марбург?
10. Укажіть правила госпіталізації і виписування хворих зі стаціонару, методи профілактики.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудник гарячки Марбург належить до:**
   A. Аренавірусів
   B. Флавівірусів
   C. Філовірусів
   D. Буньявірусів
   E. Тогавірусів
2. **Природним резервуаром гарячки Марбург є:**
   A. Щури
   B. Польові миші
   C. Мавпи
   D. Собаки
   E. Кліщі
3. **Гарячка Марбург у природних умовах реєструється в:**
   A. Азії
   B. Південній Америці
   C. Австралії
   D. Африці
   E. Європі
4. **Який основний механізм зараження гарячкою Марбург?**
   A. Фекально-оральний
   B. Вертикальний
   C. Трансмісивний
   D. Повітряно-краплинний
   E. Контактний
5. **Коли з'являється діарея при гарячці Марбург?**
   A. На 3–4-й день
   B. Із самого початку
   C. На 2-му тижні
   D. На 3-му тижні
   E. На 4-му тижні
6. **Геморагічний синдром при гарячці Марбург розвивається:**
   A. На початку захворювання
   B. На 2-у–3-ю добу
   C. На 5–7-у добу
   D. На 2-му тижні
   E. Не розвивається
7. **Вірус Марбург у хворої людини можна виділити із:**
   A. Крові
   B. Сечі
   C. Геморагічного ексудату
   D. Рідини передньої камери ока
   E. Усі відповіді правильні
8. **Який характер найчастіше має екзантема при гарячці Марбург?**
   A. Макулопапульозний
   B. Петехіальний
   C. Везикульозний
   D. Пустульозний
   E. Уртикарний
9. **Для етіотропного лікування гарячки Марбург ефективний засіб:**
   A. Ацикловір
   B. Ремантадин
   C. Занамівір
   D. Пеніцилін
   E. Не існує
10. **Основним заходом профілактики гарячки Марбург під час контакту з хворим є:**
    A. Вакцинація живою вакциною
    B. Вакцинація рекомбінантною вакциною
    C. Уведення анатоксину
    D. Уживання фторхінолонів
    E. Використання захисного костюму

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – C; **2** – C; **3** – D; **4** – E; **5** – A; **6** – C; **7** – E; **8** – A; **9** – E; **10** – E.

# ГАРЯЧКА ЛАССА

Гарячка Ласса (лат. *febris Lassa*; син.: Ласса гарячка) – гостра зоонозна природно-осередкова хвороба, яка характеризується тяжким перебігом, високою летальністю, тромбогеморагічним синдромом, виразковим стоматитом і фарингітом, міокардитом, ураженням органів дихання, печінки, нирок, судинної системи і ЦНС. Належить до групи висококонтагіозних вірусних геморагічних гарячок. Ця хвороба ендемічна для країн Західної і Центральної Африки, підпадає під регуляцію Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року.

На сьогодні ВООЗ вважає, що гарячка Ласса найчастіше трапляється в країнах Західної (С'єрра-Леоне, Нігерія, Ліберія, Гвінея, Сенегал, Малі) і Центральної (Заїр, Центрально-Африканська Республіка, Буркіна-Фасо) Африки.

Щорічно реєструють від 350 до 500 тис. випадків зараження місцевих жителів, однак у більшості із них гарячка перебігає без летальних наслідків. Загальний коефіцієнт летальності становить 1 % (близько 5000 осіб), а серед госпіталізованих пацієнтів (переважно тяжкі форми) і заражених медичних працівників — аж до 15 %. Смерть зазвичай настає протягом 14 днів від початку хвороби. Особливо тяжкий перебіг хвороба має в пізні терміни вагітності — під час III триместру смерть матері і/або загибель плода відбувається більше ніж у 80 % випадків.

Актуальність інфекції полягає ще й у тому, що в Європі, США, Японії, Ізраїлі зареєстровано окремі завезені випадки захворювання; у разі несвоєчасного і недостатньо ефективного вжиття протиепідемічних заходів це може призвести до епідемічних спалахів.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник — РНК-вмісний вірус роду Arenavirus, родини Arenaviridae. Має віріон сферичної форми, ліпідну оболонку, на якій розміщені ворсинки. При електронній мікроскопії всередині частинок вірусу виявлено близько 10 дрібних рибосом, що нагадують пісок (від лат. *arenaceus* — пісчаний), звідки й пішла назва родини вірусів. Добре культивується в клітинах нирок зеленої мавпи і на 4—5-й день дає цитопатичний ефект. У разі зараження новонароджених білих мишей розвивається безсимптомна інфекція, при якій вірус тривалий час (80 днів) виділяється із сечею. Дорослі миші за умови введення вірусу гинуть. Вірус стійкий у навколишньому середовищі, тривало зберігається в крові і біологічних секретах. Чутливий до ефіру, хлороформу, інактивується 0,1—1,15 % розчином β-пропіонлактону. Збудник гарячки Ласса належить до I групи особливо небезпечних патогенів (Україна) або до IV групи ризику за сучасними міжнародними стандартами ВООЗ, робота з ним потребує забезпечення максимального рівня захисту.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Первинним джерелом інфекції в природних осередках є багатососковий щур (Mastomys natalensis), поширений у Західній Африці, що живе як у африканській саванні, так і в урбанізованих регіонах, особливо із неналежними санітарними умовами. Цей щур, як правило, залишається клінічно здоровим, але виділяє протягом усього життя вірус із випорожненнями і сечею. Вторинним джерелом інфекції може стати хвора людина впродовж всієї хвороби, при цьому заразними можуть бути всі виділення.

Передача вірусу між гризунами реалізується контактним шляхом. Зараження людини в природних осередках відбувається частіше у сухий сезон, під час уживання води із джерел, інфікованих сечею гризунів, термічно необроблених продуктів, а також при вдиханні пилу, контамінованого виділеннями щурів. Зараження часто може відбуватися побутовим шляхом при низькій санітарній гігієні в домашніх умовах за наявності в житлі гризунів.

Передача вірусу серед людей реалізується різними шляхами: контактним — із кров'ю, випорожненнями, сечею хворих (через мікротравми шкіри, при контакті з інфікованими предметами), зрідка статевим або вертикальним. Епідеміологічних даних, що підтверджують повітряно-краплинний механізм передачі гарячки Ласса, немає. Раніше реєстрували часті внутрішньолікарняні спалахи захворювання внаслідок зараження медичного персоналу через інструменти, інфіковані кров'ю. Однак тепер такі спалахи спостерігають рідко, а більшість із них відбувається у громадах, де збудник передається від людини до людини при тісному контакті.

Імунітет майже не вивчений. Хвороба тяжче перебігає в осіб, які вперше прибули в ендемічні осередки. Антитіла до вірусу Ласса виявляють у 50 % корінного населення Західної Африки, переважно у чоловіків віком 20—40 років, у 10 % працівників медичних закладів, тоді як клінічні ознаки хвороби — лише у 0,2 % населення. Це свідчить про значне поширення інапарантних форм інфекції, можливість легкого перебігу хвороби. У перехворілих виявляють антитіла впродовж 5—7 років після одужання.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вірус проникає через кон'юнктиву, слизові оболонки органів дихання, травного каналу, ушкоджену шкіру. У місці вхідних воріт жодних змін немає. В інкубаційний період вірус реплікується у клітинах СМФ і через 3—17 днів (у середньому 7—10 днів) потрапляє в кров, зумовлюючи розвиток клінічних проявів хвороби. У крові вірус циркулює близько 2 тиж.

Згодом спостерігають генералізацію інфекції з гематогенним поширенням вірусу й ураженням багатьох органів і систем. Після стадії первинного розмноження вірусу відбувається дисеміноване ураження судин, розмноження в клітинах паренхіматозних органів, що супроводжується розвитком патологічних змін у міокарді, легенях, печінці, нирках, селезінці, наявністю великої кількості вірусу в усіх рідинах організму, особливо в крові, сечі, серозних випотах та ексудатах.

Важливою патогенетичною ланкою є ушкодження судин зі збільшенням їх проникності, що призводить до виходу білка плазми, води, електролітів у позасудинний простір і, відповідно, до розвитку гіповолемічного шоку і гемоконцентрації. Втрата рідини можлива також унаслідок кровотечі, блювання і діареї. Виникають значні розлади гемостазу, розвивається ДВЗ-синдром. Крововиливи (частіше дифузного характеру) найбільше виражені в міокарді, легенях, головному мозку, кишках, печінці. Велику роль у розвитку описаних змін відіграють імунні комплекси з фіксацією їх на базальних мембранах клітин.

Розмножуючись у клітинах печінки, вірус спричинює виникнення тяжкого гепатиту з вогнищами еозинофільного й ацидофільного некрозу печінкових часточок. Виражені дистрофічні та некробіотичні зміни виявляють у ниркових клубочках. Однак ГПН і ГНН не розвиваються.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 гарячка Ласса має код А96.2. Клінічна картина хвороби характеризується широким спектром проявів — від інапарантних і субклінічних до

блискавичних форм. Легкі й навіть субклінічні форми гарячки Ласса нерідко лише випадково виявляють у природних осередках. При тяжких маніфестних формах інкубаційний період триває 3—17 днів, у середньому 7—10 днів. Продромальних симптомів немає, початок хвороби гострий. У ранній стадії хвороби (1-й тиждень) досить швидко підвищується температура тіла, до якої приєднуються симптоми загальної інтоксикації. Хворі скаржаться на загальну слабість, нездужання, головний біль і біль у м'язах, запаморочення; часто спостерігають блювання, діарею, іноді з домішкою крові, біль у животі, набряк та гіперемію обличчя, кон'юнктивіт. Нерідко турбують біль і сухість у горлі, зумовлені розвитком виразкового фарингіту, розлади ковтання, сухий кашель і біль у грудях під час дихання. Наростають симптоми загальної інтоксикації (розбитість, астенізація, міалгія), з'являються розлади свідомості. Нерідко виникає екзантема, частіше геморагічного характеру. У ротоглотці на 3-й день хвороби на дужках, мигдаликах, м'якому піднебінні спостерігають некротично-виразкові вогнища жовтувато-сірого кольору, оточені зоною вираженої гіперемії. Надалі кількість виразково-некротичних елементів зростає, вони можуть зливатися, набувати вигляду фібринових плівок. На 5-у добу можуть посилюватися біль у надчеревній ділянці, нудота, блювання, діарея. Нерідко розвивається гіповолемічний шок (сухість шкіри і слизових оболонок, ціаноз, зниження АТ, олігурія, судоми).

Згодом приєднуються клінічні прояви множинних органних уражень — гепатит, енцефалопатія, пневмонія, ексудативний плеврит, набряк легень, міокардит, чітко проявляється ДВЗ-синдром із численними внутрішніми і зовнішніми кровотечами, розвивається ГСН. При тяжкому перебігу хвороба триває до 2—3 тиж. і закінчується летально. Виражений геморагічний синдром — дуже несприятлива ознака.

На 4-му тижні хвороби при сприятливому перебігу починається зворотний розвиток патологічних проявів. Одужання настає повільно, тривало зберігаються загальна слабість, підвищена втомлюваність, нерідко полисіння, зниження слуху (у половини пацієнтів через кілька місяців він відновлюється). Вірус виділяють із сечі протягом 3—9 тиж., зі сперми — протягом 3 міс.

## УСКЛАДНЕННЯ

Можливі профузні кровотечі, делірій, психози, загострення хронічних або активація латентних інфекцій.

Летальність варіює від 41—50 % (у африканців) до 64 % (у європейців). Особливо несприятливий перебіг хвороби у вагітних: смерть настає майже у 80 % випадків.

## ДІАГНОСТИКА

Діагностика гарячки Ласса грунтується на результатах клінічного і лабораторного дослідження. Велике значення для встановлення попереднього діагнозу мають перебування в ендемічній зоні (Західна або Центральна Африка) не більше ніж за 17 днів до розвитку хвороби, догляд за хворими з гарячкою і геморагічним синдромом. За клінічними симптомами відрізнити гарячку Ласса від інших геморагічних гарячок украй важко, тому потрібно проводити негайну специфічну діагностику.

У загальному аналізі крові спостерігають лейкопенію зі зміною на лейкоцитоз, лімфопенію, тромбоцитопенію, збільшення ШОЕ. У загальному аналізі сечі — протеїнурію, гематурію, циліндрурію. Під час біохімічного дослідження виявляють підвищення активності АлАТ і ще більше — АсАТ; якщо остання більше ніж у 3 рази вища за норму, це вважається несприятливою ознакою для подальшого прогнозу. Відбуваються зміни у коагулограмі й тромбоеластограмі, що свідчать про ДВЗ-синдром, гіперазотемію, ацидоз.

*Специфічна діагностика.* Для діагностики гарячки Ласса найчастіше застосовують серологічні методи (ІФА), які виявляють антитіла IgM та IgG, а також антиген збудника. ПЛР найкраще використовувати в ранній стадії захворювання. Сам вірус можна культивувати за 7—10 днів, але цю процедуру слід виконувати лише у спеціальних лабораторіях. Для встановлення патологоанатомічного діагнозу можна застосовувати імуногістохімічне дослідження зразків тканин.

## ЛІКУВАННЯ

Усіх хворих обов'язково госпіталізують у спеціалізовані інфекційні відділення з режимом ізоляції; їхні виділення підлягають негайному знезараженню. Потрібно обмежити процедури, під час яких можна травмувати шкіру, не вводити препарати внутрішньом'язово.

ВООЗ вважає ефективним застосування рибавірину в ранню стадію захворювання: перша доза — 2 г внутрішньовенно, потім 1 г (15 мг/кг) кожні 6 год упродовж 4 днів, далі 0,5 г кожні 8 год ще 6 днів. Цей препарат знижує тяжкість перебігу і летальність. Парентеральна форма не завжди доступна, і при спалахах гарячки Ласса ВООЗ звертається безпосередньо до виробників задля поставок її в осередки інфекції. Як специфічну терапію іноді застосовують 250—500 мл плазми крові перехворілих на гарячку Ласса, але її призначення обмежене 1-м тижнем хвороби; у разі введення в пізніші терміни стан хворих може погіршуватися. Останнім часом переважає думка, що в разі застосування рибавірину введення плазми перехворілих недоцільне.

Основою лікування є *патогенетична терапія*. Використовують комплекс засобів, які відновлюють водно-електролітний баланс, нормалізують ОЦК, усувають геморагічні розлади, поліпшують функцію печінки і нирок. З метою регідратації збалансовані сольові розчини вводять внутрішньовенно краплинно, для усунення ознак ДВЗ-синдрому призначають еритроцитну масу, кріопреципітат, судинні й дихальні аналептики, оксигенотерапію. При розвитку ГПН і ГНН показані гемодіаліз, плазмаферез. У разі появи ускладнень призначають антибіотики, ГКС. У III триместрі вагітності негайне переривання її сприяє одужанню жінки. Плід має лише один із десяти шансів

на виживання незалежно від того, яку тактику застосовують, тому дії лікаря мають бути завжди спрямовані на збереження життя матері. Після аборту жінкам призначають таке само лікування, як і іншим пацієнтам із гарячкою Ласса.

## ПРОФІЛАКТИКА

Необхідне суворе дотримання і проведення карантинних заходів. Хворого ізолюють у бокс, за можливості — у спеціальні пластикові або скляно-металеві кабіни з автономним життєзабезпеченням і зниженим тиском. Тривалість ізоляції хворих — не менше 30 днів від початку захворювання. Персонал повинен працювати в захисному одязі (халати, респіратори, захисні окуляри). Проводять ретельну поточну й заключну дезінфекцію, спалюють трупи померлих. За необхідності транспортування хворих суворо дотримуються заходів профілактики поширення інфекції.

Контактних осіб госпіталізують в ізолятори і спостерігають за ними впродовж 17 днів (максимальний термін інкубації). Переконливих даних на користь застосування рибавірину для постконтактної профілактики гарячки Ласса, згідно з даними ВООЗ, немає.

Небезпечними є кров і сеча, тому не лише бактеріологічні, а й звичайні клінічні та біохімічні дослідження проводять із дотриманням усіх заходів безпеки. Лабораторії, які досліджують матеріал, отриманий від хворих на гарячку Ласса, мають працювати в режимі роботи з особливо небезпечними агентами I групи (Україна) або IV групи ризику за градацією ВООЗ.

Профілактичні заходи у природних осередках спрямовані на знищення гризунів. Необхідно пояснювати жителям ендемічних регіонів ризик відлову багатососковних щурів. Особливо слід захищати предмети побуту і продукти харчування від забруднення сечею гризунів і пилом, що містить їх екскременти. Специфічну профілактику не розроблено.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Гарячка Ласса — тяжка висококонтагіозна вірусна інфекція, на яку поширюються Міжнародні медико-санітарні правила 2005 року. Хвороба є ендемічною для країн Західної і Центральної Африки.
- Первинне джерело інфекції в природних осередках — багатососковий щур. Також джерелом інфекції є хвора людина, виділення якої заразні. Зареєстровано внутрішньолікарняні спалахи гарячки Ласса, випадки зараження медичного персоналу через інструменти, інфіковані кров'ю.
- Провідними симптомами хвороби слугують гарячка, виражені геморагічні розлади з розвитком тяжкого ДВЗ-синдрому, некротично-виразкове ураження ротоглотки, екзантема. Можливий розвиток пневмонії, набряку легень, міокардиту, гепатиту, ексудативного плевриту, перикардиту, асциту, які значно ускладнюють перебіг хвороби, а також ГСН.
- Особливо несприятливий перебіг хвороби у вагітних, частіше в III триместрі. Плід майже завжди гине.
- Лабораторна діагностика ґрунтується на виділенні вірусу із крові, носоглоткового слизу, тканин, узятих під час автопсії; визначенні IgM-антитіл у сироватці крові під час проведення РНІФ, ІФА; виявленні антигенів вірусу.
- Для етіотропної терапії застосовують рибавірин. Основою лікування є патогенетична терапія: відновлення водно-електролітного балансу, нормалізація ОЦК, усунення геморагічних розладів, поліпшення функції печінки, нирок.
- Необхідне суворе дотримання і проведення карантинних заходів. Специфічну профілактику не розроблено. Профілактичні заходи спрямовані на знищення гризунів, захист предметів побуту, продуктів харчування і води від забруднення сечею та екскрементами щурів.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення гарячки Ласса.
2. Яка актуальність хвороби на сучасному етапі?
3. Яка етіологія гарячки Ласса, властивості збудника?
4. Назвіть джерела інфекції і механізми зараження при гарячці Ласса.
5. Які основні ланки патогенезу захворювання?
6. Назвіть клінічні прояви гарячки Ласса.
7. Які ускладнення характерні для цієї хвороби?
8. Укажіть клінічні та лабораторні критерії діагностики, методи специфічної діагностики гарячки Ласса.
9. Яке етіотропне і патогенетичне лікування проводять хворим на гарячку Ласса?
10. Назвіть методи профілактики гарячки Ласса.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудник гарячки Ласса належить до:**

   A. Буньявірусів

   B. Флавівірусів

   C. Філовірусів

   D. Аренавірусів

   E. Тогавірусів

2. **Гарячка Ласса поширена у:**

   A. Південній Африці

   B. Західній Африці

   C. Північній Африці

   D. Південній Америці

   E. Південно-Східній Азії

3. **Природним резервуаром гарячки Ласса є:**
   A. Багатососкові щури
   B. Польові миші
   C. Кліщі
   D. Комарі
   E. Кажани
4. **Яким шляхом не передається гарячка Ласса від людини до людини?**
   A. Статевим
   B. Парентеральним
   C. Контактним
   D. Повітряно-краплинним
   E. Рановим
5. **При гарячці Ласса не спостерігається:**
   A. Висип
   B. Набряк обличчя і шиї
   C. Плеврит, перикардит
   D. Гепатит
   E. Орхіт
6. **Характерними для гарячки Ласса є виразки:**
   A. Шлунка
   B. Шкіри
   C. Ротоглотки
   D. Дванадцятипалої кишки
   E. Прямої кишки
7. **Підвищення активності якого фермента є вкрай несприятливим для прогнозу при гарячці Ласса?**
   A. АлАТ
   B. ЛФ
   C. ГГТП
   D. ЛДГ
   E. АсАТ
8. **У загальному аналізі крові у період розпалу гарячки Ласса виявляють:**
   A. Анеозинофілію
   B. Лімфоцитоз
   C. Лімфопенію
   D. Тромбоцитоз
   E. Нормальну ШОЕ
9. **Який матеріал від хворого на гарячку Ласса досліджують для підтвердження діагнозу?**
   A. Кров і спинномозкову рідину
   B. Кров і сечу
   C. Мокротиння, випорожнення
   D. Слину, сечу, випорожнення
   E. Усі біологічні рідини
10. **При гарячці Ласса як етіотропний засіб застосовують:**
    A. Ацикловір
    B. Анатоксин
    C. Рибавірин
    D. Ганцикловір
    E. Пеніцилін

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – D; **2** – B; **3** – A; **4** – D; **5** – E; **6** – C; **7** – E; **8** – C; **9** – E; **10** – C.

## ГАРЯЧКА ЕБОЛА

Гарячка Ебола (лат. *febris Ebola*; син.: хвороба, яку спричинює вірус Ебола, вірусна хвороба Ебола, Ебола гарячка) – гостра вірусна висококонтагіозна природно-осередкова хвороба, яка характеризується тяжким перебігом, високою летальністю, вираженою інтоксикацією, зневоднюванням, ураженням кровоносних судин багатьох органів із розвитком геморагічного синдрому.

Через високу контагіозність і летальність, множинні шляхи передачі інфекції від людини до людини, ризик великих спалахів, у тому числі внутрішньолікарняних, гарячка Ебола належить до тих інфекційних хвороб, що підпадають під регуляцію Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року. Поліморфізм клінічних проявів у перші дні хвороби утруднює ранню діагностику. Віруси геморагічної гарячки Ебола можна використати як біологічну зброю, оскільки вони потенційно здатні спричинити значну кількість заражень і смертей (мал. 60). Велика епідемія з міжнародним поширенням відбулася у Західній Африці протягом 2014–2016 рр., а в 2018–2020 рр. – спалах у Демократичній Республіці Конго.



**Мал. 60.** **Спалах гарячки Ебола в Африці – мертві поряд із хворими**

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник гарячки Ебола — РНК-вмісний вірус, який належить до родини Filoviridae. За морфологічними властивостями близький до вірусу Марбург, але відрізняється за антигенами. У складі вірусу є глікопротеїн, який може виявлятись у розчинній формі й спричиняти різке підвищення проникності судин, масивні кровотечі. Вірус має п'ять різних підтипів: Заїр, Судан, Кот-д'Івуар, Бундібуджіо і Рестон. Людину уражують лише чотири з них. Для підтипу Рестон характерний безсимптомний перебіг; у хворих виявляють антитіла до цього підтипу; на сьогодні тяжких захворювань або випадків смерті у людей не зареєстровано. Великі спалахи геморагічної гарячки Ебола в Африці з високою летальністю (до 90 %) спричинюють підтипи Заїр, Судан і Бундібуджіо.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Природний осередок вірусу Ебола, найвірогідніше, знаходиться у вологих лісах Африканського континенту і районах Західної частини Тихого океану. Найшвидше джерелами інфекції є фруктоїдні кажани і, можливо, дрібні гризуни (натепер вірус виділено лише у кількох особин кажанів, мишей і бурозубок в Африці). Експериментальні зараження кажанів не призводили до смерті, що дало підставу підозрювати, що вони є первинним джерелом інфекції. У Кот-д'Івуарі, Демократичній Республіці Конго і Габоні документально підтверджено випадки інфікування людини вірусом Ебола в результаті контакту з інфікованими шимпанзе, горилами, лісовими антилопами, дикобразами, як мертвими, так і живими. Із трупів цих тварин вірус було виділено. Однак мавпи, антилопи, дикобрази є не первинним джерелом інфекції в природі, а випадковим, оскільки у них, як і в людини, розвивається гостре захворювання, нерідко з летальним наслідком. Отримано також повідомлення про передачу вірусу підтипу Рестон під час контакту людини із макаками і свинями без виникнення клінічного захворювання. В осередках також виявлене безсимптомне ураження певної кількості собак.

Вірус Ебола передається людині при прямому контакті з кров'ю, виділеннями та іншими біологічними рідинами (слиною, секретом носоглотки, спермою), а також органами інфікованої людини. Індекс контагіозності сягає 95 %. Хворіють переважно дорослі. Особи, які інфікувались у природних осередках, слугують джерелом інфекції в сім'ях і лікарнях, де під час тісного контакту відбуваються повторні зараження; шляхи передачі — контактно-побутовий, статевий. Похоронні обряди, при яких присутні безпосередньо контактують із тілом померлого, можуть відігравати значну роль у передачі збудника. Працівники охорони здоров'я часто інфікуються вірусом Ебола під час догляду за хворими за відсутності відповідних заходів інфекційного контролю і належних бар'єрних методів догляду, що зумовлює внутрішньолікарняні спалахи інфекції. Для гарячки Ебола характерні 3—5 послідовних епізодів передачі вірусу. Зареєстровано випадки вторинного і третинного поширення інфекції серед медичного персоналу, а також передачі інфекції через інструментарій, контамінований кров'ю (гемоконтактний механізм).

Гарячка Ебола, як і гарячка Марбург, не поширюється трансмісивно (через комах), а також через їжу і воду. Смертність від гарячки Ебола вища, ніж від гарячки Марбург. Антитіла до вірусу Ебола виявлено у 7 % населення Центральної Африки — жителів Камеруну, Нігерії, Гвінеї, Сенегалу, Центрально-Африканської Республіки, Сьєрра-Леоне. Це свідчить про можливість легкого і навіть субклінічного перебігу інфекції, який залишається недіагностованим.

## ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез гарячки Ебола в загальних рисах схожий на такий при гарячці Марбург. Вхідними воротами інфекції є слизові оболонки дихальних шляхів і мікротравми на шкірі, але видимі зміни при цьому не виникають. Характерна швидка генералізація інфекції з розвитком загальної інтоксикації і тромбогеморагічого синдрому. Гострий початок захворювання з гарячки відбувається одночасно з появою інтенсивної вірусемії та поліорганною дисемінацією збудника. Ураження клітин і тканин різних органів, ймовірно, зумовлене як прямою цитопатичною дією вірусу, так і автоімунними реакціями. Є обґрунтоване припущення, що вірус Ебола через низку патофізіологічних механізмів здатний гальмувати на ранній стадії імунну відповідь. Дослідження показали, що в осіб, у яких така відповідь формувалася, летальних наслідків не було зафіксовано.

Розлади мікроциркуляції і зміни реологічних властивостей крові проявляються капіляротоксикозом із геморагічним синдромом, периваскулярними набряками, ДВЗ-синдромом. Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція є провідним гістологічним синдромом. Патологічні зміни в органах у вигляді вогнищ некрозу і розсіяних геморагій зумовлюють виникнення клінічних ознак гепатиту, інтерстиційної пневмонії, панкреатиту, орхіту тощо.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 хвороба, спричинена вірусом Ебола, має код А98.4. Інкубаційний період становить від 4 до 21 днів (частіше 7—8 днів). Клінічна картина гарячки Ебола подібна до такої при гарячці Марбург. Різна тяжкість хвороби і частота летальних наслідків при епідемічних спалахах у різних регіонах зумовлені біологічними й антигенними відмінностями виділених штамів. Для гарячки Ебола характерний гострий початок із симптомів вираженої інтоксикації: швидке підвищення температури тіла до 38—39 °С тривалістю 5—7 днів, сильний головний біль, біль у суглобах і м'язах. Трохи пізніше з'являються сухий кашель, сухість і першіння в горлі, колючий біль у грудній клітці. На 2—3-й день хворих турбують біль у животі, нудота, пронос, у результаті чого можливий розвиток дегідратації. В окремих випадках на 4—5-й день хвороби може з'являтися макулопапульозний висип спочатку на обличчі, потім — на грудній клітці з поширенням на інші частини тіла. Висип зберігається до 10—14-го дня хвороби, супроводжується лущенням шкіри, яке також спостерігають на доло-

нях, підошвах. Характерний зовнішній вигляд хворого — ін'єкція судин кон'юнктиви, глибоко запалі очі, нерухоме обличчя, загальмованість. Із 3—6-го дня хвороби можуть виникати гіперемія судин кон'юнктиви, дисфагія і геморагічний синдром, який проявляється шкірними і субкон'юнктивальними крововиливами, кровотечами із ясен, носа, появою крові у блювотних масах і випорожненнях, матковими кровотечами, гематурією. Прогресуючи, хвороба призводить до сильного зневоднювання і зменшення маси тіла. На пізній стадії нерідко уражується ЦНС, виникає сонливість, марення або кома. Смерть може настати на 2-му тижні. У разі сприятливого перебігу хвороба триває кілька тижнів, прояви її зникають поступово.

## УСКЛАДНЕННЯ

Зазвичай виникають кровотечі з розвитком геморагічного шоку, крововиливи в надниркові залози з розвитком гострої недостатності за типом синдрому Уотергауса—Фрідеріксена, ГСН, набряк легень, ННГМ, зрідка ГНН, які є причинами смерті. Можлива активація або приєднання бактерійної інфекції. У вагітних хвороба часто ускладнюється викиднями, у чоловіків — орхітом.

Летальність госпіталізованих хворих становить 60—90 %, при внутрішньолікарняних спалахах вона сягає 100 %.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії:*

- перебування в ендемічній місцевості, де можна очікувати інфікування вірусом Ебола;
- гострий, нерідко раптовий початок захворювання, виражений із перших днів хвороби інтоксикаційний синдром, згодом — поява тяжких розладів травлення і геморагічного синдрому, ДВЗ-синдрому;
- поліорганність уражень;
- наявність макулопапульозного висипу з характерною локалізацією і появою лущення.

Збудник гарячки Ебола належить до I групи особливо небезпечних патогенів (Україна) або до IV групи ризику за сучасними міжнародними стандартами ВООЗ, робота з ним потребує забезпечення максимального рівня захисту. При дослідженні крові спостерігають лейкопенію, тромбоцитопенію, анемію, збільшення ШОЕ. Біохімічні методи дослідження виявляють гіпокаліємію, гіпонатріємію, зниження рівня білка в плазмі крові, підвищення активності печінкових ферментів, ацидоз, гіпокоагуляцію. В аналізі сечі — протеїнурія, еритроцитурія, іноді гематурія.

*Специфічна діагностика.* Вірус можна виявити методом ПЛР у будь-якому біологічному матеріалі, узятому від хворого в перші 14 днів захворювання. Велика кількість вірусу міститься в крові, а також у паренхіматозних органах померлих. Вірус культивують і виділяють, заражаючи культури клітин, морських свинок (внутрішньоочеревинне зараження) або новонароджених мишей (внутрішньомозкове зараження). Високий уміст вірусу в крові й органах у гострий період дає можливість установити діагноз за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження.

Для серологічної діагностики найінформативніші РНІФ та ІФА. За наявності специфічної сироватки метод РНІФ забезпечує виявлення антитіл у крові хворих уже на 5-й день захворювання. ІФА дає змогу окремо визначати антитіла класу IgG і IgM тільки на 2-му тижні хвороби.

## ЛІКУВАННЯ

Патогенетичне лікування спрямоване на зменшення симптомів інтоксикації, геморагічних проявів, усунення розладів гемодинаміки, боротьбу з геморагічним шоком, ННГМ, іншими проявами хвороби.

На сьогодні два методи етіотропної терапії були затверджені Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) для лікування хвороби, спричиненої вірусом Ебола, підвидом Заїр, у дорослих і дітей. Це препарати, які містять моноклональні антитіла: Inmazeb та Ebanga. Моноклональні антитіла зв'язуються з поверхневим глікопротеїном вірусу Ебола, що перешкоджає проникненню збудника в клітини людини.

Обидва методи лікування оцінювали в рандомізованому контрольованому дослідженні під час спалаху гарячки Ебола у Демократичній Республіці Конго у 2018—2020 рр. Загальна виживаність була набагато вищою для пацієнтів, які отримували будь-які з двох препаратів, які нині затверджені FDA. Проте ефективність жодного з цих засобів не оцінювали проти інших видів вірусу, окрім підтипу Заїр.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактику проводять, як і при інших гарячках (Ласса, Марбург).

*Неспецифічна профілактика.* Належна ізоляція хворих і запобігання контакту медичних працівників й інших людей із вірусом — найефективніший засіб профілактики поширення хвороби від людини до людини. Хворі на гарячку Ебола підлягають негайній госпіталізації в бокси інфекційного відділення зі збереженням суворого протиепідемічного режиму, рекомендованого у випадках розвитку хвороб, що підлягають регуляції Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року. Медичний персонал повинен працювати в одязі, який має максимальні захисні властивості, зі збереженням суворих бар'єрних методів догляду. Слід також приділяти особливу увагу належному знезараженню медичних відходів і біологічних рідин хворих. Реконвалесцентів виписують не раніше 21-го дня в разі негативних результатів вірусологічних досліджень за умови повного клінічного одужання.

В епідемічних ситуаціях проводять посилений нагляд й активне виявлення всіх підозрілих і ймовірних випадків із негайною ізоляцією хворих, а також усіх осіб, які контактували з ними, для щоденного медичного спостерігання. Зона нагляду має залишатися під контролем протягом двох інкубаційних періодів після останнього летального випадку або після виписування останнього хворого. Важливими профілактичними заходами, що унеможливлюють завезення гарячки з ендемічних регіонів, є впровадження Міжнародної

системи епідеміологічного нагляду, проведення протиепідемічних заходів, передбачених Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року.

*Специфічна профілактика.* Розроблено векторну вакцину, яку станом на 2018 р. було застосовано в Західній Африці. Вона показана за наявності потенційного професійного ризику зараження і є ефективною проти вірусу підтипу Заїр.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Гарячка Ебола — тяжка хвороба вірусної етіології, що виникає переважно у зонах тропічних лісів Африки і регулюється Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року.
- Існує п'ять підтипів вірусу Ебола: Заїр, Судан, Бундібуджіо, Кот-д'Івуар і Рестон. Тільки з першими трьома пов'язані найтяжчі спалахи гарячки Ебола у людей, що супроводжуються високою летальністю.
- Первинним джерелом, швидше за все, є кажани. Передається від мавп, антилоп, дикобразів, від людини до людини при безпосередньому контакті з хворим або трупом, а також через усі біологічні рідини. Хвора людина представляє велику небезпеку для оточення, тому потенційно можуть виникати внутрішньолікарняні спалахи.
- Захворювання починається гостро зі швидкого підвищення температури тіла до 39—40 °С, часто з ознобом. Із перших днів розвиваються ознаки загальної інтоксикації, через кілька днів приєднуються ураження травного каналу (діарея, блювання), зневоднювання, пізніше — симптоми геморагічного синдрому, ДВЗ-синдрому з кровотечами різної локалізації й інтенсивності.
- У половини хворих у 1-й тиждень захворювання з'являється короподібний висип на обличчі, долонях, підошвах, після зникнення якого спостерігається лущення шкіри.
- У тяжких випадках смерть настає від масивних кровотеч, вираженої дегідратації на тлі діареї. Можливий розвиток ГСН, набряку легень, ННГМ.
- Збудник гарячки Ебола належить до I групи особливо небезпечних патогенів (Україна) або до IV групи ризику за сучасними міжнародними стандартами ВООЗ, робота з ним потребує забезпечення максимального рівня захисту. При дослідженні крові спостерігають лейкопенію, тромбоцитопенію, анемію, збільшення ШОЕ. За допомогою біохімічних методів дослідження виявляють гіпокаліємію, гіпонатріємію, зниження рівня білка в плазмі крові, підвищення активності печінкових ферментів, ацидоз, гіпокоагуляцію. В аналізі сечі — протеїнурія, еритроцитурія, іноді гематурія.
- Специфічна діагностика: позитивні результати серологічних реакцій (виявлення IgG- і/або IgM-антитіл за допомогою ІФА), позитивні результати виділення вірусу, дослідження біоптатів шкіри, а також будь-якого біологічного матеріалу методом ПЛР.
- Для етіотропного лікування розроблені препарати моноклональних антитіл, що зв'язуються з поверхневим глікопротеїном вірусу Ебола. Патогенетичне лікування спрямоване на зменшення симптомів інтоксикації, геморагічних проявів, усунення розладів гемодинаміки, ознак геморагічного шоку, дегідратації, інших проявів хвороби.
- Належна ізоляція хворих і запобігання контакту медичних працівників й інших людей із вірусом — найефективніший метод профілактики передачі збудника від людини до людини. Хворі на гарячку Ебола підлягають негайній госпіталізації в бокси інфекційного відділення зі збереженням суворого режиму, рекомендованого у випадках розвитку хвороб, що підлягають регуляції Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року. Медичний персонал повинен працювати в одязі, який має максимальні захисні властивості, зі збереженням суворих бар'єрних методів догляду. Розроблено вакцину, яку станом на 2018 р. було застосовано в Західній Африці.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення гарячки Ебола.
2. Яка актуальність хвороби на сучасному етапі?
3. Яка етіологія гарячки Ебола, властивості збудника?
4. Назвіть джерела інфекції та механізм зараження при гарячці Ебола.
5. Опишіть патогенез захворювання.
6. Який перебіг і клінічні прояви характерні для гарячки Ебола?
7. Назвіть ускладнення і наслідки гарячки Ебола.
8. Укажіть клінічні та загальнолабораторні критерії діагностики гарячки Ебола.
9. За допомогою яких методів проводять специфічну діагностику цього захворювання?
10. Назвіть основні принципи лікування хворих на гарячку Ебола, методи профілактики.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Гарячка Ебола переважно реєструється в:**

A. Африці
B. Північній Америці
C. Австралії
D. Європі
E. Південній Америці

**2. Який механізм передачі інфекції?**

A. Повітряно-краплинний
B. Трасмісивний
C. Контактний
D. Фекально-оральний
E. Усі відповіді правильні

3. **Вірус Ебола в організмі людини міститься в:**
   A. Крові
   B. Випорожненнях
   C. Сечі
   D. Спермі
   E. Усіх біологічних рідинах
4. **Від яких тварин, що хворіють на гарячку Ебола, може заразитися людина?**
   A. Слонів
   B. Котів
   C. Змій
   D. Мавп
   E. Птахів
5. **Який висип найчастіше розвивається при гарячці Ебола?**
   A. За типом кропив'янки
   B. Герпетиморфний
   C. Віспоподібний
   D. Макулопапульозний
   E. Скарлатинозний
6. **Який ранній прояв характерний для гарячки Ебола?**
   A. Екзантема
   B. Діарея
   C. Жовтяниця
   D. Висока температура тіла
   E. Орхіт
7. **У загальному аналізі крові при гарячці Ебола виявляють:**
   A. Збільшення ШОЕ
   B. Нормальну ШОЕ
   C. Гіпертромбоцитоз
   D. Моноцитоз
   E. Еозинофілію
8. **Етіотропним засобом при гарячці Ебола є:**
   A. Ацикловір
   B. Ремантадин
   C. Моноклональні антитіла
   D. Азитроміцин
   E. Рибавірин
9. **За допомогою якого методу проводять специфічну діагностику гарячки Ебола?**
   A. Мікроскопії товстої краплі крові
   B. Бактеріологічного посіву крові
   C. Виявлення збудника в крові методом ПЛР
   D. Бактеріологічного посіву випорожнень
   E. Мікроскопії сечі
10. **Специфічна профілактика гарячки Ебола передбачає:**
    A. Внутрішньовенне введення рибавірину
    B. Вакцинацію живими вакцинами
    C. Вакцинацію рекомбінантними вакцинами
    D. Уведення імуноглобуліну
    E. Вакцинацію векторними вакцинами

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** – A; **2** – C; **3** – E; **4** – D; **5** – D; **6** – D; **7** – A; **8** – C; **9** – C; **10** – C.

# ГАРЯЧКА ЗАХІДНОГО НІЛУ

Гарячка Західного Нілу (син.: енцефаліт Західного Нілу, західнонільський енцефаліт, "качина гарячка") – гостра зоонозна арбовірусна хвороба із трансмісивним механізмом передачі, що в тяжких випадках характеризується гарячкою, запаленням оболон і речовини головного мозку, лімфаденопатією, ураженням слизових оболонок, екзантемою.

Ця хвороба є ендемічною у багатьох країнах Африки та Азії, Середземномор'я. Окремі спалахи і спорадичні випадки гарячки Західного Нілу реєструють у країнах Центральної Азії (Казахстан, Туркменістан, Таджикистан), Закавказзя (Азербайджан, Вірменія), у Росії (Астраханська, Волгоградська області), США, Канаді, Мексиці, країнах Центральної Америки і Карибського басейну, Австралії. Природні осередки інфекції виявлено на півдні України (Одеська область), однак відсутність діагностикумів не дає можливості зафіксувати її випадки серед наших громадян.

Нині згідно із додатком 2 Міжнародних медико-санітарних правил 2005 року, гарячка Західного Нілу підлягає регуляції міжнародною медичною спільнотою, тому що внесена до списку хвороб, які протягом історії людства виявили здатність серйозно впливати на здоров'я населення і швидко поширюватись у міжнародних масштабах.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудником гарячки Західного Нілу є вірус родини Flaviviridae, роду Flavivirus. Він містить РНК і за своєю антигенною будовою подібний до вірусів групи арбовірусних енцефалітів і вірусу гарячки денге. Збуднику властиві значна антигенна мінливість, особливо для генів, які кодують поверхневі білки, і певна гемаглютинабельність. Він порівняно стійкий у навколишньому середовищі, добре переносить висушування і заморожування, інактивується високою температурою (понад 60 °С).

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основним джерелом і резервуаром гарячки Західного Нілу в природі є 17 видів переважно перелітних

птахів, у крові яких виявлено високі концентрації вірусу; період циркуляції становить близько 2 тиж. Значно менше значення як резервуар мають деякі дрібні ссавці, гризуни, кажани через незначну концентрацію вірусу і нетривалий період циркуляції.

Переносники захворювання — численні види комарів родів Culex, Aedes і Anopheles. Комарі інфікуються під час смоктання крові заражених птахів. Надалі вірус розмножується в слинних залозах комара. Під час укусів комарів вірус може потрапляти в організм людини і тварин, розмножуватися і призводити до розвитку хвороби. У комарів існує вертикальна передача вірусу своєму потомству.

Є два типи осередків при гарячці Західного Нілу. Сільські осередки створюють болотяні птахи та орнітофільні (птахолюбні) комарі. Домашні екзотичні птахи, а також ворони, голуби разом із певними "міськими" видами комарів роду Culex формують антропургічні осередки. Епізоотичний процес також може охоплювати свійських птахів (гусей, качок) і тварин (коней, собак, котів, кролів), але як джерела інфекції вони не мають такого значення, як дикі птахи. Украй рідко можливе зараження під час контакту із кров'ю тварин.

Сприйнятливість людини до хвороби висока. Частіше хворіють сільські жителі, а також мешканці міст, які часто відвідують природне середовище, зокрема мисливці (звідси одна із назв хвороби — "качина гарячка"). Після перенесеної хвороби формується стійкий напружений імунітет, повторні випадки захворювання не описані. Сезонність у Північній півкулі літньо-осіння.

Дуже незначна частка випадків інфікування людини відбувається при трансплантації органів, переливанні препаратів крові, грудному вигодовуванні, трансплацентарній передачі збудника від матері до дитини. На сьогодні немає документально зареєстрованих випадків передачі цього вірусу від людини до людини при безпечних контактах і випадків зараження працівників охорони здоров'я за умови дотримання стандартних протиінфекційних заходів, але зареєстровані випадки внутрішньолабораторного зараження. Вірус гарячки Західного Нілу належить до I групи особливо небезпечних патогенів (Україна) або до IV групи ризику за сучасними міжнародними стандартами ВООЗ, робота з ним потребує забезпечення максимального рівня захисту.

## ПАТОГЕНЕЗ

Після присмоктування комара вірус потрапляє в кров і реплікується в ендотелії судин, що у частки хворих зумовлює розвиток тромбогеморагічного синдрому. Згодом виникають запально-дистрофічні зміни у лімфатичних вузлах, паренхіматозних органах. Проте у більшості випадків зараження формується безсимптомний інфекційний процес. Вірусемія короткочасна. Визначальним для розвитку патогенетичної картини, клінічних проявів і прогнозу хвороби є проникнення збудника через ГЕБ, унаслідок чого відбувається серозне запалення мозкових оболон, рідше — речовини головного мозку або поєднання цих уражень, що зумовлює розвиток менінгеального синдрому, вогнищевої симптоматики. У тяжких випадках розвивається ННГМ, який слугує основною причиною смерті. Під час патологоанатомічного дослідження виявляють менінгіт, енцефаліт, менінгоенцефаліт, васкуліт і периваскуліт оболон і речовини головного мозку. Навколо судин визначають дрібноточкові або великі (до 4 см у діаметрі) крововиливи, а також множинні запально-дистрофічні вогнища.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 гарячка Західного Нілу має код A92.3.

Інкубаційний період триває 1—7 днів, у осіб із вираженим імунодефіцитом — до 2 тиж. ВООЗ вважає за потрібне виділяти безсимптомний (субклінічний) перебіг (80 % інфікованих), гарячкову та нейроінвазивну форми захворювання. Остання найчастіше розвивається в осіб похилого віку й імуноскомпрометованих пацієнтів із частотою 1 : 150 серед клінічно виражених форм хвороби.

*Гарячкова форма.* Захворювання починається гостро з ознобу й швидкого підвищення температури тіла до різних цифр, що супроводжується тими чи іншими симптомами інтоксикації. Хворі скаржаться на загальну слабість, різної інтенсивності головний біль і біль в оці, міалгії, артралгії, ломоту в тілі. Іноді можуть виникати нудота і помірне блювання. Під час об'єктивного обстеження з перших днів захворювання часто виявляють генералізовану лімфаденопатію, рідше — збільшення печінки і селезінки, кон'юнктивіт, склерит. У певної кількості хворих на шкірі тулуба з'являється макулопапульозний висип, який при тяжкому перебігу може мати геморагічний компонент. Інколи хворі скаржаться на непродуктивний кашель, біль у горлі. У пацієнтів із вираженим інтоксикаційним синдромом захворювання може супроводжуватися посиленням головного болю, симптомами подразнення мозкових оболон, проте під час дослідження спинномозкової рідини патології не виявляють, а всі ці ознаки зумовлені токсичною енцефалопатією. У цілому перебіг захворювання сприятливий. Гарячковий період триває від 2 до 6 днів.

*Нейроінвазивна форма.* Найчастіше на тлі інтоксикаційного синдрому виникають чіткі ознаки подразнення мозкових оболон, найчастіше — ригідність потиличних м'язів, лабораторно підтверджується асептичний серозний менінгіт. Наявність загальномозкової симптоматики (сильний головний біль, нудота, блювання, нерідко без нудоти) свідчить про розвиток ННГМ. Гарячковий період триває, як правило, 7—10 днів. Нормалізація складу спинномозкової рідини відбувається протягом 2—3 тиж.

У разі розвитку енцефаліту з перших днів захворювання спостерігають високу гарячку і виражений інтоксикаційний синдром. Згодом (із 2—4-го дня хвороби) з'являються ознаки ураження речовини головного мозку — збудження, марення, судоми, парези черепних нервів. У тяжких випадках розвиваються парези кінцівок, можливі розлади дихання. Хворі перебувають у сопорозному або коматозному стані. Одужання відбувається поволі, тривалий час зберігається астенія, нерідко залишаються резидуальні ознаки — м'язовий тремор, парези. Виникнення на тлі

вищезгаданих проявів менінгеальних симптомів свідчить про розвиток менінгоенцефаліту.

## УСКЛАДНЕННЯ

До ускладнень належать тромбогеморагічний синдром, ННГМ, розвиток паралічів, ГДН, мультифокальний хоріоретиніт.

Летальність серед стаціонарних хворих становить 3–5 %, хоча при менінгоенцефалітній формі в осіб похилого віку вона може бути значно більшою.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії:* розвиток хвороби у відповідній місцевості після укусів комарів, гострий псевдогрипозний початок, макулопапульозний висип на тулубі, генералізована лімфаденопатія, збільшення печінки і селезінки. При ураженні нервової системи — менінгеальний синдром, загальномозкові прояви, ознаки вогнищевого ураження головного мозку (розлади свідомості, парези, паралічі). Однак через неспецифічність проявів гарячки Західного Нілу в разі виникнення серозного менінгіту, енцефаліту в літньо-осінній період в ендемічних регіонах необхідно проводити специфічну діагностику.

У периферичній крові виявляють лейкопенію зі зрушенням лейкоцитарної формули вліво, а в тяжких випадках із розвитком менінгоенцефаліту можливий незначний нейтрофільний лейкоцитоз. При нейроінвазивній формі в разі виникнення менінгіту під час люмбальної пункції спинномозкова рідина витікає під підвищеним тиском; лімфоцитарний плеоцитоз становить 100–300 клітин в 1 мкл, рівень білка помірно збільшений (до 0,5–1 г/л). При енцефаліті разом із незначним лімфоцитарним плеоцитозом виявляють значне підвищення рівня білка з виникненням білково-клітинної дисоціації.

*Специфічна діагностика.* Широко доступними є серологічні методи — ІФА з визначенням IgM до вірусу в сироватці крові або спинномозковій рідині. IgM з'являються в крові на 3–8-й день хвороби і здатні персистувати тривалий час (до 90 діб), тому їх наявність може свідчити про перенесену інфекцію і має оцінюватися разом із клінічними симптомами. Окрім того, іноді це є наслідком перехресних реакцій з іншими флавівірусами. Титр IgG наростає незабаром після IgM і може зберігатися роками після перенесеної безсимптомної або маніфестної форми захворювання, тому їх визначення у більшості випадків має анамнестичне значення.

Для остаточної ідентифікації виду флавівірусу в референс-лабораторіях застосовують реакцію нейтралізації бляшкоутворення.

У перші дні хвороби підтвердження діагнозу може грунтуватися на результатах ПЛР у крові, спинномозковій рідині та зразках тканин.

Для посмертного виявлення вірусу в тканинах застосовують імуногістохімічний метод.

## ЛІКУВАННЯ

Госпіталізацію проводять у випадку середньотяжкого і тяжкого перебігу хвороби (гарячка, ознаки ураження головного мозку). Специфічну етіотропну терапію не розроблено. Застосовують *патогенетичне і симптоматичне лікування*. У разі виникнення інтоксикаційного синдрому використовують інфузійну терапію (глюкозо-сольові, полійонні та колоїдні розчини до 3–4 л на добу). При ознаках ННГМ проводять дегідратацію (фуросемід, манітол), призначають ГКС, а за потреби — протисудомні, седативні препарати. У разі появи дихальних розладів, розвитку коматозного стану хворих переводять на ШВЛ.

## ПРОФІЛАКТИКА

Для запобігання захворюванню проводять комплексні заходи, спрямовані на зниження чисельності комарів і кліщів (осушення боліт, дератизація, дезінсекція). Для індивідуальної профілактики застосовують захисний одяг, сітки на вікнах, репеленти. У зв'язку з тим що випадкам захворювання людей передують спалахи гарячки Західного Нілу серед птахів, необхідно проводити активний епідеміологічний нагляд для запобігання таким спалахам. Велике значення має систематична санітарно-освітня робота. Вакцину для профілактики цього захворювання у людей не розроблено.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Гарячка Західного Нілу — гостра зоонозна арбовірусна хвороба із трансмісивним механізмом передачі, яка в тяжких випадках характеризується гарячкою, запаленням оболон і речовини головного мозку, лімфаденопатією, ураженням слизових оболонок, екзантемою.
- Хвороба ендемічна у багатьох країнах Африки та Азії, Середземномор'я; окремі спалахи і спорадичні випадки реєструють у країнах Центральної Азії, Закавказзя, у Росії, США, Канаді, Мексиці, країнах Центральної Америки і Карибського басейну, Австралії. Природні осередки гарячки Західного Нілу виявлені й на півдні України.
- Згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року гарячка Західного Нілу підлягає регуляції міжнародною медичною спільнотою, оскільки внесена до списку хвороб, які протягом історії людства виявили здатність суттєво впливати на здоров'я населення і швидко поширюватися у міжнародних масштабах.
- Основним джерелом і резервуаром у природі є 17 видів переважно перелітних птахів. Переносники захворювання — численні види комарів родів Culex, Aedes і Anopheles. Сприйнятливість людей висока. Частіше хворіють сільські жителі, а також мешканці міст, які часто відвідують природне середовище. Можливе зараження при трансплантації органів, переливанні препаратів крові, грудному вигодовуванні, описана вертикальна передача. Після перенесеної хвороби формується стійкий напружений імунітет.

- Зареєстровані випадки внутрішньолабораторного зараження, через що вірус гарячки Західного Нілу включений до I групи особливо небезпечних патогенів (Україна) або до IV групи ризику за сучасними міжнародними стандартами ВООЗ, робота з ним потребує забезпечення максимального рівня захисту.
- Визначальним для розвитку патогенетичної картини, клінічних проявів і прогнозу хвороби є проникнення збудника через ГЕБ, унаслідок чого відбувається серозне запалення мозкових оболон, рідше речовини головного мозку; іноді спостерігають поєднання цих уражень.
- ВООЗ вважає за потрібне виділяти безсимптомний (субклінічний) перебіг (80 % інфікованих), гарячкову і нейроінвазивну форми гарячки Західного Нілу, яка може перебігати у вигляді серозного менінгіту, енцефаліту, менінгоенцефаліту. Причиною смерті є ННГМ. Нейроінвазивна форма найчастіше розвивається в осіб похилого віку й імуносупресивних пацієнтів.
- Через неспецифічність клінічних проявів вважають за потрібне у разі виникнення серозного менінгіту, енцефаліту в регіонах поширення гарячки Західного Нілу проводити специфічну діагностику цієї інфекції.
- Для підтвердження діагнозу застосовують вірусологічний метод, ПЛР, ІФА з виявленням IgM до вірусу із 5-го дня хвороби у парних сироватках або методом сероконверсії.
- Специфічну етіотропну терапію не розроблено. Застосовують патогенетичне і симптоматичне лікування. Специфічну профілактику для людей не розроблено.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте сучасне визначення гарячки Західного Нілу.
2. Яка географічна поширеність хвороби у світі, її актуальність?
3. Дайте характеристику збудника.
4. Опишіть епідеміологічний ланцюг передачі гарячки Західного Нілу.
5. Якими шляхами може відбуватися зараження людини, окрім природного?
6. Назвіть патогенетичні особливості гарячки Західного Нілу.
7. Які основні клінічні форми та особливості перебігу гарячки Західного Нілу?
8. Назвіть ускладнення, рівень летальності і причину смерті хворих.
9. Опишіть клінічний алгоритм діагностики, специфічні методи підтвердження.
10. Укажіть основні заходи профілактики гарячки Західного Нілу.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Збудник гарячки Західного Нілу належить до родини:**

A. Reoviridae
B. Retroviridae
C. Togaviridae
D. Flaviviridae
E. Bunyaviridae

**2. Джерелом інфекції є:**

A. Людина
B. Велика рогата худоба
C. Птахи
D. Свині
E. Риби

**3. Який основний механізм передачі цього захворювання?**

A. Контактний
B. Повітряно-краплинний
C. Статевий
D. Аліментарний
E. Трансмісивний

**4. Після перенесеної гарячки Західного Нілу імунітет:**

A. Нестерильний
B. Стійкий напружений
C. Нестійкий
D. Зникає через 2—3 міс.
E. Відсутній

**5. Яка сезонність захворювання у Північній півкулі?**

A. Весняна
B. Весняно-літня
C. Літня
D. Літньо-осіння
E. Немає сезонності

**6. Найчастішою клінічною формою при гарячці Західного Нілу є:**

A. Безсимптомна
B. Нейроінвазивна
C. Легенева
D. Гарячкова
E. Тифоподібна

**7. Яка форма хвороби є найтяжчою?**

A. Безсимптомна
B. Легенева
C. Нейроінвазивна
D. Гарячкова
E. Тифоподібна

8. **Найчастішим ускладненням при гарячці Західного Нілу є:**

A. Гіповолемічний шок

B. Анафілактичний шок

C. ННГМ

D. ГПН

E. ГНН

9. **Який метод специфічної лабораторної діагностики використовують для підтвердження діагнозу?**

A. Мікроскопічний

B. Бактеріологічний

C. Паразитологічний

D. Серологічний

E. Метод шкірних алергійних проб

10. **Який препарат призначають для етіотропного лікування гарячки Західного Нілу?**

A. Пеніцилін

B. Ацикловір

C. Озельтамівір

D. Інтерферон

E. Етіотропне лікування не розроблено

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – D; **2** – C; **3** – E; **4** – B; **5** – D; **6** – A; **7** – C; **8** – C; **9** – D; **10** – E.

# ХВОРОБИ ІЗ МНОЖИННИМИ МЕХАНІЗМАМИ ПЕРЕДАЧІ

## ТУЛЯРЕМІЯ

Туляремія (лат. *tularemia*) — гостре інфекційне природно-осередкове зоонозне захворювання із множинними механізмами зараження, яке супроводжується загальною інтоксикацією, гарячкою, ураженням лімфатичних вузлів, шкіри, слизових оболонок, легень.

Захворювання на туляремію у понад 100 видів тварин і людини зафіксовані в багатьох країнах Америки, Європи й Азії, але тільки в Північній півкулі туляремію у людей реєструють як у вигляді спорадичних випадків, так і епідемічних спалахів, зокрема в Австрії, Франції, Німеччині, Швеції, Японії, США. Нерідко спалах охоплює кілька сотень осіб. Окремі випадки і невеликі спалахи туляремії зафіксовані й в Україні. Схожість певних форм туляремії на чуму, можливість використання як біологічної зброї зумовлюють актуальність цієї інфекції.

### ЕТІОЛОГІЯ

Збудник туляремії Francisella tularensis належить до роду Francisella, родини Brucellaceae. У межах виду F. tularensis виділяють на цей момент 4 підвиди, що різняться за ферментативними властивостями і ступенем патогенності:

- найпатогенніший американський, або тип А, чітко асоційований із летальними ураженнями легень;
- менш патогенний палеоарктичний (голарктичний), або тип В, значно поширений у Європі й Азії, із нечастими ураженнями легень і низькою летальністю;
- середньоазіатський, поширений переважно в Центральній Азії; мало відомостей на цей час про його здатність інфікувати людей;
- підвид novicida (раніше виділявся в окремий вид), що відомий декількома випадками захворювання в осіб з імунодефіцитом.

F. tularensis — дрібні коко-паличкоподібні грамнегативні бактерії. Спор не утворюють, мають капсулу. Вірулентні штами містять два антигенних комплекси: капсульний (Vi) і соматичний (О). Із капсульним антигенним комплексом пов'язані вірулентність та імуногенність збудника. Збудників туляремії культивують на жовткових і агарових середовищах із додаванням цистеїну, кролячої дефібринованої крові.

У навколишньому середовищі збудник зберігається тривалий час, особливо за низької температури. У зерні, соломі за температури нижче 0 °С бактерії залишаються життєздатним до 6 міс., а за температури 20—30 °С — 20 днів. Кип'ятіння вбиває їх миттєво, за температури 60 °С вони гинуть через 20 хв, прямі сонячні промені знищують бактерії через 20—30 хв. Згубно діють на збудника туляремії і стандартні дезінфекційні розчини.

F. tularensis — внутрішньоклітинний паразит. Він має низку чинників, які сприяють проникненню у фагоцит, пригніченню його кілерної активності і розмноженню в інфікованій клітині (Vi-антигени, нейрамінідаза, ендотоксини та ін.).

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Для туляремії як однієї із природно-осередкових зоонозних інфекцій характерна тріада біоценозу: збудник, резервуари збудника, переносники — кровосисні комахи. Основним джерелом інфекції в природі є гризуни і зайцеподібні, із свійських тварин — вівці, свині, велика рогата худоба.

Для туляремії характерна множинність механізмів передачі інфекції людині: контактний — при контакті з хворими гризунами або їх виділеннями; аліментарний — у разі вживання продуктів харчування і води, інфікованих виділеннями гризунів; аерогенний (повітряно-пиловий) — під час оброблення інфікованих зернових продуктів, фуражу; трансмісивний — інокуляція збудника кровосисними комахами (іксодові та гамазові кліщі, сліпні, комарі, блохи). Для аерогенної передачі вистачає 50 бактерій, тоді як для контактної — не менше ніж $10^6$ мікробів. Не відомі випадки зараження людей від хворої людини.

Частіше всього захворювання на туляремією реєструють у сільськогосподарських районах, що прилягають до пойменно-болотяних осередків цієї інфекції. Доволі часто аерогенне і контактне зараження людей відбувається при косарських роботах ("хвороба газонокосарів"), обмолоті зерна, складанні соломи та ін. В умовах міст частіше хворіють особи, які виїжджають на полювання, рибну ловлю, в епідемічні осередки, а також робітники підприємств м'ясної промисловості.

Сприйнятливість до туляремії висока. Після перенесеної інфекції формується стійкий імунітет.

## ПАТОГЕНЕЗ

Для інокуляції F. tularensis через шкіру людини достатньо подряпини, садна або іншої мікротравми. Збудник легко проникає через слизову оболонку очей, дихальних шляхів і травного каналу.

Розвиток клінічної форми значною мірою залежить не лише від місця інокуляції збудника, а й від його вірулентності, інфікувальної дози, неспецифічної й імунологічної резистентності макроорганізму. F. tularensis стійкі до фагоцитозу, по лімфатичних капілярах заносяться в регіонарні лімфатичні вузли, де інтенсивно розмножуються, зумовлюючи запальну реакцію тканин й утворення первинних бубонів. При загибелі мікробів вивільняється ендотоксин, проникнення якого в кров спричинює загальну інтоксикацію організму. Якщо бар'єрна функція лімфатичних вузлів недостатня, розвивається бактеріємія. З течією крові мікроби потрапляють у паренхіматозні органи, спричинюючи їх ураження. Одночасно відбувається алергізація організму, яка суттєво впливає на перебіг хвороби та її клінічні прояви.

Первинний афект здебільшого локалізується на кистях, обличчі, а також на слизовій оболонці рота і горла. На місці проникнення інфекції з'являється папула, розмір якої швидко збільшується і сягає 1–2 см у діаметрі. Папула перетворюється на пустулу, яка може раптово тріснути, і на цьому місці утворюється надзвичайно болюча виразка. При гістологічному дослідженні, крім некрозу епідермісу, в дермі або в глибині слизової оболонки виявляють туляремійні гранульоми. Вони складаються з епітеліоїдних, лімфоїдних, багатоядерних гігантських клітин типу чужорідних тіл, поліморфноядерних лейкоцитів. У центрі гранульом виявляють некроз. Туляремійні гранульоми нагадують туберкульозні й відрізняються від них лише схильністю до нагноєння.

Одночасно з'являється регіонарна або генералізована лімфаденопатія. Лімфатичні вузли в одних випадках дуже м'які, в інших — навпаки, тверді й пружні через значний набряк. На розрізі тканина жовтуватого кольору внаслідок великої кількості дрібних ділянок некрозу, що зливаються. Ідентичні зміни можна спостерігати в селезінці, яка різко збільшується. З появою антитіл бактеріємія може зникнути, однак хвороба продовжує прогресувати. При генералізації процесу гранульоми і вогнища нагноєння виявляють у різних органах: селезінці, печінці, кістковому мозку, легенях, нирках, ендокринних залозах.

Якщо захворювання зумовлене вживанням контамінованої їжі або води, то виразка може утворитися в будь-якій ділянці ротоглотки або навіть на слизовій оболонці травного каналу (шлунково-кишкова туляремія). При цій локалізації завжди спостерігають виражену генералізовану лімфаденопатію і спленомегалію.

Окулогландулярна туляремія вирізняється лише вхідними воротами, які розташовуються у кон'юнктиві ока; тут виникають маленькі папули, які перетворюються на пустули, здатні до утворення виразок. Якщо пустули з'являються на кон'юнктиві очного яблука, вони можуть перфорувати її і призвести до дифузного інфікування передньої, а іноді й задньої камери ока. Зрідка око повністю руйнується і в процес залучається очний нерв. У всіх випадках у регіонарних лімфатичних вузлах, насамперед привушних, підщелепних і передніх шийних, виявляють макро- й мікроскопічні зміни, ідентичні вищеописаним. Ця форма також може поєднуватися з генералізованою лімфаденопатією і спленомегалією.

Іноді ушкодження шкіри або слизових оболонок відсутні, і захворювання має вигляд регіонарної або генералізованої лімфаденопатії (гландулярна туляремія), але завжди супроводжується спленомегалією. Мікроскопічна картина в лімфатичних вузлах ідентична описаній вище. Зазвичай мають місце дифузна гіперплазія клітин СМФ і збільшення кількості макрофагів у пазухах. В окремих випадках туляремія може набувати хронічного перебігу, при якому в тканинах виявляють гранульоми і склероз. Якщо нагноєння значно виражене, утворюються нориці й виразки, що довго не гояться, на їх місці формуються рубці.

Легенева туляремія (при повітряно-пиловому зараженні) характеризується первинною туляремійною пневмонією і лімфаденітом регіонарних лімфатичних вузлів. Однак потрібно пам'ятати, що будь-яка з перерахованих форм може перебігати із залученням у запальний процес легень. Макроскопічно спочатку первинне вогнище запалення локалізується навколо кореня легень (вхідні ворота) у вигляді жовтувато-білуватих зон ущільнення, що нагадують вогнища сирнистого некрозу при туберкульозі. Мікроскопічно, на відміну від інших банальних бактерійних пневмоній, завжди спостерігають некроз альвеолярних мембран, отже, розрішення пневмонії неможливе без рубцювання. Крім того, виявляють безліч туляремійних вузликів (які іноді симулюють туберкульозні), оточених вогнищами серозно-фібринозного або серозно-геморагічного запалення. Пневмонія поєднується із серозним або гнійним плевритом. У лімфатичних вузлах виявляють гранульоми, ділянки некрозу і нагноєння.

Генералізована туляремія виникає відносно рідко. Вона характеризується гострою септицемією із множинними геморагіями в органах без місцевих змін шкіри, а часто і без видимої регіонарної лімфаденопатії. При цій формі спостерігається дуже гострий клінічний перебіг хвороби з тяжкою бактеріємією і токсемією.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 виділяють такі клінічні форми:

A21 Туляремія (*включено:* гарячка оленячої мухи, інфекція, спричинена Francisella tularensis, кроляча гарячка)

- A21.0 Ульцерогландулярна туляремія
- A21.1 Окулогландулярна туляремія
- A21.2 Легенева туляремія
- A21.3 Шлунково-кишкова туляремія
- A21.7 Генералізована туляремія
- A21.8 Інші форми туляремії
- A21.9 Туляремія, неуточнена

Загальноприйнятої клінічної класифікації в світі немає. Як і при багатьох інших хворобах, розрізняють:

– *за перебігом* – гострий, затяжний, рецидивний;

– *за ступенем тяжкості* — легкий, середньої тяжкості, тяжкий.

Середня тривалість інкубаційного періоду при туляремії становить 3—5 днів із коливаннями від 3 до 21 дня. При будь-якій клінічній формі в тяжких випадках початок хвороби гострий — з ознобу і підвищення температури тіла до 38—40 °С. Хворі скаржаться на головний і м'язовий біль, запаморочення, зниження апетиту, розлади сну, нездужання. Можливі блювання, носові кровотечі. Хворі часто ейфоричні, нерідко виникає марення. Обличчя і кон'юнктиви гіперемовані. На слизовій оболонці м'якого і твердого піднебіння виникає точкова енантема. У 20 % хворих на туляремію з'являється розеольозний, папульозний, везикульозний або геморагічний висип, який супроводжується свербежем, триває 1—2 тиж., залишаючи після себе пігментацію. Іноді елементи висипу перетворюються на пустули. Язик сухий, укритий білим нальотом. Лімфатичні вузли збільшені. На 2—3-й день можна пропальпувати збільшену печінку, із 5—6-го — селезінку. Характерні відносна брадикардія, артеріальна гіпотензія. Температурна крива має ремітивний, рідше — інтермітивний або хвилеподібний характер. Загальна тривалість гарячки — 15—18 днів, іноді вона може тривати до 3—4 тиж. і навіть довше. У період реконвалесценції може зберігатися субфебрилітет.

Найпоширенішою (до 75—80 % хворих) є ***ульцерогландулярна туляремія*** (виразково-бубонна). У місці інокуляції збудника утворюється червона пляма з чіткими контурами, яка перетворюється на папулу. У центрі папули виникає везикула, згодом — пустула і виразка. Виразка має кратероподібну форму, помірно болюча, із чіткими краями, гнійним умістом, діаметр її не перевищує 2 см. Під час загоювання вона вкривається темним струпом. Навколо виразки спостерігають гіперемію шкіри і набряк. Виразки найчастіше утворюються на відкритих частинах тіла (кисті, передпліччя, обличчя, шия). Регіонарний лімфаденіт розвивається на 2—3-й день хвороби, коли виразка вже сформувалася. Загоювання виразки відбувається протягом 2 тиж. із формуванням поверхневого рубця. Іноді утворюються кілька виразок.

Варіантами ульцерогландулярної туляремії є ангінозно-бубонне та очно-бубонне ураження. *Ангінозно-бубонний варіант* ураження виникає внаслідок інокуляції збудника через мигдалики шлях передачі інфекції — переважно аліментарний. Трапляється частіше у дітей. Можливі харчові й водні спалахи. У хворих виникає біль у горлі, який посилюється під час ковтання. Слизова оболонка ротоглотки гіперемована, мигдалики збільшені, набряклі, вкриті жовтувато-сірим нальотом, який важко знімається, із подальшим утворенням виразок. Вони глибокі, довго загоюються, призводять до рубцювання мигдаликів. Такі виразки можуть утворюватися на слизовій оболонці піднебіння, задньої стінки глотки. Процес переважно однобічний. Збільшуються привушні, шийні лімфатичні вузли з формуванням бубонів (мал. 61), які також можуть нагнюватися. Рідко при цій формі захворювання можуть виникати ураження мезентеріальних лімфатичних вузлів і виразки кишок. Таке поєднання ушкоджень належить до ***інших форм туляремії*** згідно з МКХ-10.



**Мал. 61.** **Хворий на ульцерогландулярну туляремію**

*Очно-бубонний варіант* виникає внаслідок проникнення збудника через кон'юнктиву. Розвивається фолікулярний кон'юнктивіт Паріно, який характеризується ураженням одного ока. З'являються світлобоязнь, сльозотеча, набряк повік, гіперемія і набряк кон'юнктиви, а також фолікулярні розростання на кон'юнктиві ураженого ока (ерозії, виразки, вузлики). З очної щілини виділяється гній жовтого кольору. У частини хворих на кон'юнктиві утворюється фібринова плівка. Бубони формуються в ділянці привушних, підщелепних, передньошийних лімфатичних вузлів. Хвороба триває 2—4 тиж.

***Гландулярна туляремія*** (бубонне ураження), що, згідно з МКХ-10, входить до інших форм туляремії, характеризується запаленням і збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів. Вона зумовлена проникненням збудника в організм через шкіру. У місці інокуляції будь-яких змін немає, оскільки він швидко проникає в регіонарні лімфатичні вузли і спричиняє розвиток лімфаденіту. Найчастіше уражуються ліктьові, пахвові, пахвинні й стегнові лімфатичні вузли, досягаючи 3—5, іноді 10 см у діаметрі. Вони помірно болючі, рухомі, не спаяні між собою і з прилеглими тканинами, мають чіткі контури. Шкіра над бубоном не змінюється. Бубони утворюються на 2—3-й день хвороби. Згодом вони розсмоктуються протягом 15—25 днів. Іноді бубони нагнояються з утворенням нориць, з яких виділяється сметаноподібний гній без запаху. Рубцювання нориць відбувається повільно. Можливе і склерозування бубону. При септичному перебігу хвороби виникають вторинні бубони далеко від місця інокуляції збудника; вони менших розмірів, не нагнояються.

***Легенева туляремія*** розвивається внаслідок інфікування аерогенним шляхом або гематогенного і лімфогенного поширення збудника при ускладненні інших клінічних форм хвороби. Є два варіанти ураження дихальної системи — бронховий і пневмонічний. При *бронховому варіанті* розвивається гострий трахеобронхіт. Температура тіла субфебрильна, прояви інтоксикації помірні. Хворі скаржаться на стійкий сухий кашель, загрудинний біль. Під час аускультації легень вислуховують розсіяні сухі хрипи. Збільшуються бронхові, навколотрахейні, медіастинальні лімфатичні вузли, які виявляють при рентгенологічному дослідженні органів грудної порожнини.

Для *пневмонічного варіанта* характерний гострий початок з ознобу і підвищення температури тіла до фебрильних цифр, що супроводжується рясним потовиділенням і значною інтоксикацією. З перших днів хвороби з'являється кашель, спочатку сухий, згодом вологий із виділенням слизисто-гнійного або кров'янистого мокротиння. Хворих турбують задишка, біль у грудях. Під час аускультації визначають крепітацію і дрібнопухирчасті вологі хрипи. Рентгенологічно виявляють вогнищеві, часткові або дисеміновані ураження легень. Збільшуються бронхолегеневі лімфатичні вузли. Легенева форма туляремії має затяжний перебіг (до 2 міс.), характеризується схильністю до рецидивів, розвитку ускладнень.

***Шлунково-кишкова туляремія*** виникає внаслідок аліментарного механізму інфікування (продукти харчування, вода). Уражуються мезентеріальні лімфатичні вузли з розвитком мезаденіту, а також слизова оболонка кишок з утворенням виразок. Характерними проявами є виражена інтоксикація з гарячкою, переймистий біль у животі, нудота, блювання, пронос або затримка випорожнень. У випорожненнях можливі домішки слизу і крові. Збільшуються печінка й селезінка. Під час пальпації живота біль локалізується у правій здухвинній ділянці. Іноді можна пропальпувати кілька збільшених мезентеріальних лімфатичних вузлів. У разі їх некрозу можливий розвиток перитоніту, існує загроза кишкової кровотечі. Хвороба має схильність до тривалого перебігу з рецидивами, загостреннями.

***Генералізована туляремія*** характеризується надзвичайно вираженою інтоксикацією. Температура тіла різко підвищується до 39—40 °С, має ремітивний або гектичний характер, триває до 3 тиж. і довше. Часто спостерігають потьмарення свідомості, марення. Збільшуються печінка і селезінка. На початку 2-го тижня хвороби у більшості хворих з'являється висип, який нагадує ексудативну поліморфну еритему. Він локалізується симетрично на кінцівках, обличчі, шиї, грудях, поступово набуває багряно-мідного або синього відтінку. Через 1—2 тиж. висип зникає, зумовлює висівкоподібне лущення шкіри. Тривалий час зберігається пігментація. Рідше розвивається вузлувата еритема.

## УСКЛАДНЕННЯ

Найчастіше туляремія ускладнюється розвитком гнійного лімфаденіту. При *генералізованій туляремії* виникають вторинна пневмонія, міокардити, менінгоенцефаліт, інфекційний психоз, ІТШ, ГНН. *Легенева туляремія* може ускладнитися розвитком абсцесу легень, гнійного плевриту, утворенням бронхоектазів, туляремійних каверн, *шлунково-кишкова* — перитонітом, кишковою кровотечею. При *окулогландулярній туляремії* можливі розвиток кератиту, дакріоциститу, перфорація рогівки. Рідкісними ускладненнями вважаються остеомієліт, перикардит, рабдоміоліз, неврит зорового нерва.

У більшості випадків захворювання закінчується одужанням. Летальні випадки можливі при генералізованій, легеневій і шлунково-кишковій туляремії, частіше їх реєструють у Північній Америці. Загальна летальність не перевищує 0,5 %, але при окремих спалахах у США сягала 7—10 %.

## ДІАГНОСТИКА

*Епідеміологічні критерії:*

- контакт із гризунами, укуси комах (кліщів, комарів);
- уживання води з відкритих водойм;
- робота в полі, складських приміщеннях, зерносховищах тощо;

*Клінічні критерії:*

- наявність помірно болючих великих рухомих бубонів, не з'єднаних між собою і з прилеглими тканинами;
- тривалий перебіг хвороби;
- значне збільшення навколобронхових і навколотрахейних лімфатичних вузлів при легеневій формі.

Неправильне етіологічне трактування бубонів може призвести до помилок при диференціальній діагностиці туляремії з *бубонною чумою*. Для чуми характерними ознаками є значна болючість бубону, відсутність чітких контурів його внаслідок періаденіту, залучення в патологічний процес підшкірної жирової клітковини і шкіри. Стан хворого дуже тяжкий порівняно з відносно легким перебігом туляремії. Наявність кров'янистого мокротиння відрізняє чумну пневмонію від легеневої туляремії. Виразки на шкірі хворих на туляремію відрізняються від таких при чумі меншою болючістю, частою появою лімфангоїту, відсутністю тяжких ускладнень, меншою тяжкістю клінічного перебігу.

Картина крові при типових випадках туляремії характеризується лейкопенією або нормоцитозом із наявністю паличкоядерного зрушення, відносного лімфоцитозу, збільшенням ШОЕ. При тяжкому перебігу хвороби з'являються лейкоцитоз, анеозинофілія, продовжує збільшуватися ШОЕ. У сечі — протеїнурія, гематурія, лейкоцитурія, циліндрурія.

*Специфічна діагностика.* Бактеріологічне дослідження проводять у спеціальних лабораторіях. Матеріал від хворих (кров, пунктат бубону, виділення з виразки на шкірі, кон'юнктиві, наліт із мигдаликів, мокротиння) за можливості збирають у перші дні хвороби, до застосування антибіотиків, висівають на жовткові або кров'яні середовища. Виділену культуру ідентифікують за морфологічними та антигенними властивостями.

Біологічну пробу проводять шляхом зараження лабораторних тварин пунктатом із бубону; через 3—4 дні вони гинуть. З органів загиблих тварин роблять мазки, в яких виявляють збудника.

ІФА дає змогу виявити IgM і IgG у сироватці крові хворого. При негативному його результаті у період розпалу хвороби і за наявності клінічних симптомів варто повторити дослідження в динаміці через 7—10 днів. У деяких випадках можливі псевдонегативні та псевдопозитивні результати через наявність перехресних реакцій із сальмонелами, бруцелами, єрсиніями, легіонелами. Перспективним методом вважають ПЛР.

## ЛІКУВАННЯ

Усі хворі на туляремію підлягають госпіталізації.

*Етіотропна терапія.* Згідно з рекомендаціями ВООЗ призначають стрептоміцин внутрішньом'язово в дозі

0,5 г 2 рази на добу 7—10 днів, для лікування легеневої і генералізованої туляремії — по 1 г 2 рази на добу. Дозу більше ніж 2,0 г на добу призначати не рекомендують. При тяжкому перебігу вважають необхідним продовжувати антибактерійну терапію аж до 5—7-го дня апірексії. Якщо немає вираженої ГНН, можна замість стрептоміцину внутрішньовенно або внутрішньом'язово вводити гентаміцин у добовій дозі 3 мг/кг, яку ділять на 3 рази, курс лікування — 10 днів. При нетяжкому перебігу або непереносимості аміноглікозидів можливе застосування доксицикліну по 0,1 г на добу внутрішньовенно або всередину до 14 днів. Зрідка (у разі непереносимості вищеназваних антибіотиків) показаний хлорамфенікол (левоміцетин) по 0,5—0,75 г 4 рази на добу перорально або парентерально. Доза має бути меншою ніж 4 г на добу. Хоча в пробірці на збудника згубно діють фторхінолони і цефалоспорини вищих генерацій, клінічний досвід їх застосування є недостатнім.

Для лікування затяжних і хронічних форм використовують антибіотики в комбінації зі специфічною вбитою вакциною, яку вводять підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно по 1, 5, 10, 15 млн мікробних тіл на ін'єкцію з інтервалом 3—5 діб (курс — до 10 ін'єкцій).

При ангінозно-бубонній формі захворювання необхідно полоскати ротоглотку слабким дезінфекційним розчином (0,05 % розчин калію перманганату, 0,02 % розчин фурациліну). У разі окулогландулярної туляремії уражене око вранці потрібно промивати теплим 1—2 % розчином натрію гідрокарбонату, протягом дня 2—3 рази закапувати 20—25 % розчин сульфацил-натрію.

Проводять дезінтоксикаційну терапію, показані антигістамінні й серцево-судинні засоби. У тяжких випадках проводять респіраторну і нутритивну підтримку, ектракорпоральну детоксикацію.

Для місцевого лікування бубонів і шкірних виразок застосовують мазеві пов'язки, компреси, лазерне опромінення, діатермію. При нагноєнні бубону проводять його розтин і дренування.

## ПРОФІЛАКТИКА

Важливими заходами є ліквідація природних осередків або зменшення їх ареалів, гідромеліоративні роботи, удосконалення системи агротехнічних заходів, знищення диких і регулювання кількості промислових гризунів, забезпечення охорони джерел водопостачання, продовольчих складів, житлових приміщень від заселення гризунами.

В епізоотичних осередках туляремії систематично здійснюють дератизацію й дезінсекцію на полях, у складських приміщеннях і населених пунктах. Рекомендується регулювати чисельність промислових гризунів. Широко використовують репеленти й інші індивідуальні засоби захисту людей від укусів членистоногих. Надзвичайно важливо забезпечити недоступність місць зберігання продуктів й джерел питної води для мишоподібних гризунів. Забороняється використання сирої води з відкритих водойм. Під час обмолоту зернових, узятих із скирт, заселених гризунами, робітники повинні надівати захисні окуляри-консерви й маски. При знятті шкурок з убитих гризунів необхідно працювати в гумових рукавичках і дотримуватися інших заходів захисту.

На ензоотичній території здійснюють планову імунізацію населення живою ослабленою туляремійною вакциною, яку вводять нашкірно. Щеплюють передусім, які входять до груп ризику (мисливців, працівників сільського господарства). У пацієнтів, які перенесли туляремію, і в імунних осіб уведення туляремійної вакцини може зумовити сильну алергійну реакцію. Тому перед щепленням необхідно зробити алергійну пробу. Ревакцинацію здійснюють через 5 років. Епідеміологічні спостереження показали, що в разі охоплення щепленнями 80—90 % населення вже через 10—14 днів захворюваність у людей призупиняється. У разі появи випадків туляремії серед людей ВООЗ не рекомендує в цей момент здійснювати екстрену вакцинацію. За необхідності дозволяється постконтактна антибіотикотерапія доксицикліном.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Туляремія — гостра природно-осередкова інфекційна хвороба з групи бактерійних зоонозів, спричинена Francisella tularensis, яка проявляється гарячкою, специфічним лімфаденітом (наявність бубону) і ураженням (залежно від вхідних воріт) шкіри, очей, мигдаликів, легень та інших органів.
- Резервуаром і джерелом інфекції при туляремії є різні види диких і синантропних гризунів, а також свійські тварини.
- Зараження людини можливе різними шляхами: контактним, аліментарним, аерогенним, трансмісивним.
- Туляремію потрібно відрізняти від чуми. Для туляремійного бубону не характерні болючість, часті лімфангоїти, ступінь інтоксикації нижчий. При легеневій туляремії немає кров'янистого мокротиння.
- Лабораторна діагностика туляремії ґрунтується на бактеріологічному і біологічному методах, серологічних дослідженнях, шкірно-алергійній пробі з тулярином.
- У комплексній терапії туляремії основне значення має антибіотикотерапія (стрептоміцин, гентаміцин, доксициклін, хлорамфенікол).
- Важливу роль у профілактиці недуги відіграє санітарно-освітня робота в осередках серед професійних груп (мисливців, працівників сільського господарства). У природних осередках проводять вакцинацію осіб, які входять до груп ризику, живою ослабленою туляремійною вакциною.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Схарактеризуйте основні властивості туляремійних бактерій.
2. Яка епідеміологія туляремії?
3. Опишіть патогенез захворювання і патоморфологічні зміни.

4. Перерахуйте клінічні форми туляремії.
5. Назвіть клінічні прояви різних форм туляремії.
6. Укажіть методи лабораторної діагностики туляремії.
7. Які особливості диференціальної діагностики туляремійного бубону з чумним?
8. Назвіть принципи лікування хворих на туляремію.
9. Яких профілактичних заходів уживають при туляремії?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудником туляремії є:**
   A. Yersinia pestis
   B. Francisella tularensis
   C. Bacillus anthracis
   D. Brucella melitensis
   E. Coxiella burneti
2. **Механізмами передачі туляремії є всі нижченаведені, окрім:**
   A. Трансмісивного
   B. Контактного
   C. Вертикального
   D. Повітряно-пилового
   E. Аліментарного
3. **До клінічних форм туляремії належать усі перераховані нижче, окрім:**
   A. Ульцерогландулярної
   B. Окулогландулярної
   C. Генералізованої
   D. Легеневої
   E. Артритної
4. **Для туляремійного бубону характерними є всі нижченаведені симптоми, окрім:**
   A. Сильного болю
   B. Помірного болю
   C. Головного болю
   D. М'язового болю
   E. Болю в животі
5. **Початок клінічних проявів туляремії характеризується:**
   A. Підвищенням температури тіла
   B. Головним болем
   C. М'язовим болем
   D. Зниженням апетиту
   E. Профузною діареєю
6. **Який характер висипу при туляремії?**
   A. Може стати пустульозним
   B. Розеольозний
   C. Папульозний
   D. Зірчастий
   E. Розеольозно-папульозний
7. **Основним джерелом інфекції при туляремії є:**
   A. Гризуни і зайцеподібні
   B. Хвора людина
   C. Велика рогата худоба
   D. Вівці
   E. Свині
8. **Лікування туляремії проводять:**
   A. Стрептоміцином
   B. Пеніциліном
   C. Ампіциліном
   D. Ампіоксом
   E. Хініном
9. **Які лабораторні дослідження ефективні для встановлення діагнозу туляремії?**
   A. Біопроба
   B. РА
   C. Внутрішньошкірна проба
   D. Бактеріологічний посів крові
   E. Бактеріоскопія випорожнень
10. **Якої форми туляремії не існує?**
    A. Ульцеральної (шкірної)
    B. Ульцерогландулярної (шкірно-бубонної)
    C. Шлунково-кишкової
    D. Легеневої
    E. Генералізованої

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – B; **2** – C; **3** – E; **4** – A; **5** – E; **6** – D; **7** – B; **8** – A; **9** – E; **10** – A.

# СИБІРКА

Сибірка (міжнародна назва – антракс, від грец. *anthrakis* – вугілля) – гостре зоонозне інфекційне захворювання, спричинюване Bacillus anthracis, яке у людини найчастіше перебігає з ураженням шкіри (утворення специфічного карбункула, набряк і регіонарний лімфаденіт) на тлі гарячки та інтоксикації, рідше – з ураженням легень, травного каналу і генералізацією процесу.

Міжнародну назву хвороба отримала внаслідок схожості забарвлення чорного сорту вугілля (антрациту) і центральної зони сибіркового карбункула. В Україні ще використовується назва "сибірка", що мала поширення в країнах колишнього СРСР.

У минулому сибірка була одним із найпоширеніших інфекційних захворювань, які спричинювали масову загибель тварин, а нерідко й людей. Останніми десятиліттями це захворювання серед людей реєструється в усіх країнах і на всіх континентах, переважно у вигляді спорадичних випадків. Проте періодично спостерігають спалахи сибірки в регіонах, де розвинене тваринництво. Більшість випадків реєструють у країнах Азії, Африки і Південної Америки. Останніми роками в Росії й Україні відбуваються групові захворювання серед тварин і людей. Це зумовлено низкою причин: наявність стійких неблагополучних щодо сибірки населених пунктів, де є скотомогильники, що призводить до зараження великої рогатої худоби; недотримання ветеринарно-санітарних заходів, порушення технологічного режиму і техніки безпеки підприємствами, які займаються заготівлею, переробленням і реалізацією м'яса і м'ясних продуктів. Відомі випадки захворювання під час проведення земляних робіт. Спори збудника сибірки можна використовувати як біологічну зброю, що отримало підтвердження у США в 2001 р.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник сибірки Bacillus anthracis — грампозитивна паличка, що належить до роду Bacillus, родини Bacillaceae. Аероб, що утворює внутрішню спору і має дві форми. Вегетативну форму виявляють в організмі хворих або померлих від сибірки тварин і людей. Вона містить капсульний і соматичний антигени. Наявність капсули відрізняє сибіркову бацилу від інших представників роду Bacillus, забезпечує захист мікроба від фагоцитів. Збудник сибірки виділяє екзотоксин, що має три компоненти — набряковий, протективний і летальний. Росте на звичайних штучних середовищах; колонії великі, волокнисті (характерна морфологія — "голова медузи" або "грива лева"), із бахромчастими краями. Під час мікроскопії мають вигляд довгих ланцюжків ("потяг із товарними вагонами"), а окремі збудники нагадують бамбукову тростину, тому що кінці бацил здаються обрубаними або трохи ввігнутими. Вегетативні форми швидко гинуть без доступу $O_2$, під дією традиційних дезінфекційних засобів або при кип'ятінні.

Спора є іншою формою існування B. anthracis у несприятливих умовах. Спори дуже стійкі, у воді можуть виживати кілька років, у ґрунті зберігаються десятиліттями, а при автоклавуванні (+110 °С) гинуть лише через 40 хв.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основне джерело інфекції — переважно травоїдні тварини, хворі на сибірку (велика й мала рогата худоба, коні, віслюки, мули, верблюди, олені, кролі, зайці). Первинні ґрунтові осередки утворюються в результаті безпосереднього інфікування землі виділеннями хворих тварин на пасовищах, у місцях стійлового утримання тварин, місцях поховання трупів (скотомогильники) і т. ін. Винесення спор на поверхню відбувається завдяки дрібним тваринам, що риють землю, або дощовим черв'якам. Вторинні ґрунтові осередки виникають шляхом змиву й занесення спор на нові території дощовими, талими і стічними водами. Травоїдні тварини випадково ковтають спори збудника сибірки, що містяться у ґрунті, на поверхні трави, у сіні й соломі. Вони потрапляють у кишки, де перетворюються на вегетативні форми, спричинюючи розвиток або смертельного сепсису, або кишкової форми з тяжкою кривавою діареєю. Велика кількість збудників міститься в крові (яка майже не згортається) хворої тварини, у випорожненнях. Після її смерті (майже всі травоїдні тварини гинуть) більшість вегетативних форм гине всередині трупа, але частина збудників, що потрапила в навколишнє середовище з виділеннями, швидко перетворюється на спори. Сибірку інколи реєструють у деяких м'ясоїдних тварин у результаті вживання інфікованого м'яса, а також у всеїдних свиней (тільки в них може бути майже безсимптомна ангінозна форма). Людина є тупиковим етапом циркуляції сибіркової бацили. Навіть при ураженні легень, коли в мокротинні багато збудників, інфікування оточуючих не відбувається, тому що основним фактором зараження є спори, які не утворюються в цій ситуації; вірулентність вегетативних форм в організмі людини слабшає внаслідок суттєвого впливу на них факторів захисту. Казуїстичним є зараження медичних працівників під час розкриття виразки, якщо вони не дотримуються правил захисту і ранять себе під час проведення маніпуляції.

Провідний механізм передачі — контактний. Збудник потрапляє в організм через ушкоджену (навіть за наявності мікротравм) шкіру або слизові оболонки під час догляду за хворими тваринами, кров і виділення яких містять багато сибіркових бацил, білування туш, подальшої обробки м'яса, під час роботи із забрудненою сировиною (хутро, шкіра). Можливе зараження аліментарним, повітряно-пиловим і трансмісивним шляхами через укус жалючих мух (описаний у субтропічних і тропічних країнах).

Фактори передачі — інвентар для догляду за тваринами, контаміновані предмети навколишнього середовища, інфіковані продукти. Крім того, небезпеку можуть становити ґрунт, вода, сіно, солома, забруднені спорами B. anthracis. Раніше сибірку, що передається повітряно-пиловим шляхом, у різних країнах називали "хворобою сортувальників вовни", "хворобою садівників", "хворобою лахмітників" та ін. Є припущення, що в цих випадках інфікуванню сприяють ушкодження слизової оболонки дихальних шляхів дрібними гострими часточками сировини (вовна, лахміття, ґрунт та ін.), які здіймаються в повітря під час певних професійних дій (наприклад, вичісування старого одягу лахмітниками задля надання їй товарного вигляду і продажу).

Природна сприйнятливість є невисокою в разі потрапляння збудника на шкіру, але майже стовідсоткова при інших шляхах зараження. Вона зумовлена вірулентністю штаму, інфікувальною дозою і механізмом передачі. Імунітет досить стійкий, хоча описані й повторні випадки через 10—20 років після першого епізоду.

## ПАТОГЕНЕЗ

Вхідними воротами інфекції є шкіра, слизова оболонка верхніх дихальних шляхів, рідше — слизова

оболонка травного каналу. В основі патогенезу сибірки лежить дія екзотоксину, що складається із трьох компонентів: набрякового, захисного і летального. Потрапляючи до органів-мішеней, екзотоксин розпадається на ці компоненти, поєднання яких надалі зумовлюватиме переважання тієї чи іншої ланки патологічного процесу. Комбінація захисного й набрякового компонентів призводить до функціональних змін в циклі АТФ—АМФ із накопиченням 3,5 цАМФ, наслідком чого є надходження великої кількості рідини в клітини і розвиток вираженого підшкірного набряку. Поєднання захисного і летального компонентів зумовлює пригнічення активності фагоцитів, лізис макрофагів із вивільненням ФНП-α та ІЛ-1, що спричинює тяжкий, нерідко смертельний перебіг хвороби; поєднання набрякового і летального — полегшує проникнення збудників у клітини-мішені хазяїна.

При шкірній формі в місці проникнення збудника утворюється вогнище серозно-геморагічного запалення з некрозом, значним набряком прилеглих тканин і регіонарним лімфаденітом. Розвивається сибірковий карбункул із некрозом у центрі. При цій формі збудник рідко прориває захисні бар'єри і потрапляє в кров, однак зумовлює депонування великої кількості рідини в підшкірній жировій клітковині в ділянці набряку, що може призвести до гіповолемічного шоку.

У разі потрапляння збудника із контамінованими продуктами харчування таке само запалення розвивається в кишках, однак інтенсивність набряку менша. У цьому випадку відбувається поєднання захисного і летального компонентів, що зумовлює тяжкий перебіг із подоланням бар'єра регіонарних лімфатичних вузлів і виникненням бактеріємії.

При аерогенному зараженні спори збудника із пилом потрапляють безпосередньо в бронхи, укорінюються в слизову оболонку й макрофагами заносяться в лімфатичні вузли, де виникає серозно-геморагічне запалення з некрозом у трахеобронхіальних і бронхолегеневих лімфатичних вузлах середостіння, що призводить до геморагічного пульмоніту, плевриту і медіастиніту з тяжкою інтоксикацією й набряком легень. Натепер заперечують розвиток справжньої пневмонії при цій формі.

Сибіркова септицемія може розвинутися за будь-якого механізму зараження. Частіше її спостерігають у разі проникнення збудника через слизові оболонки дихальних шляхів або травного каналу. Збудник долає захисні бар'єри (легеневі або мезентеріальні лімфатичні вузли), унаслідок чого відбувається гематогенна генералізація інфекції. Іноді розвивається летальний сибірковий геморагічно-гнійний менінгіт із характерними змінами головного мозку ("шапочка кардинала"). У випадку септицемії виникає тяжка токсинемія, що призводить до розвитку ІТШ і смерті хворого в перші дні хвороби.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10, у класі "Деякі інфекційні та паразитарні хвороби", блоці "Деякі бактерійні зоонози" вирізняють:

A22 Антракс
- A22.0 Шкірна форма антраксу
- A22.1 Легеневий антракс
- A22.2 Гастроінтестинальний антракс
- A22.7 Антракс-септицемія
- A22.8 Інші форми антраксу (включаючи специфічний менінгіт G01*)
- A22.9 Антракс, неуточнений

Інкубаційний період триває від кількох годин до 2 тиж., у середньому 2—3 дні.

*Шкірна форма* сибірки внаслідок контактного зараження трапляється в 95 % усіх випадків. У решти 5 % хворих виявляють інші ураження.

Для класичної шкірної форми характерна така послідовність змін: пляма, папула, везикула, пустула (карбункул), виразка. Спочатку утворюється пляма червоного, потім червонувато-синього кольору, безболісна, що нагадує укус комахи. Протягом 2—3 год вона дуже швидко перетворюється на папулу мідно-червоного кольору, інколи з багряним вилиском. З'являється і наростає свербіж шкіри.

Через 12—24 год у центрі папули виникає пухирець діаметром 2—3 мм. Його вміст спочатку має серозний характер, потім стає темним, кров'яним, інколи багряно-фіолетовим (pustula maligna). При розчухуванні або самостійному розриві пустули через украй в'ялу її поверхню утворюються виразки і струпи, які швидко чорніють і збільшуються в розмірі. Дно виразки темно-коричневого кольору з підвищеними краями і серозно-геморагічними виділеннями, оточене зоною гіперемії. По краях виразки виникають дочірні вторинні везикули й пустули, розташовані ніби перлини навколо центральної ділянки. Протягом 1-ї доби виразка сягає діаметра 8—15 мм, її збільшення продовжується за рахунок дочірніх пустул (симптом намиста). Унаслідок некрозу центральна частина виразки через 1—2 тиж. перетворюється на чорний безболісний струп, навколо якого розташований запальний валик червоного кольору ("вуглинка на червоному тлі"). Весь описуваний комплекс виразки отримав назву "сибірковий карбункул" через візуальну подібність дочірніх везикул до вивідних проток звичайного карбункула (мал. 62). Діаметр такого ураження варіює від кількох міліметрів до 10 см. Струп може бути великим, твердим, нагадує обгорілу горбисту кірку. Під струпом виявляють інфільтрат, який у вигляді багряного валу під-



**Мал. 62.** Сибіркове ураження обличчя

вищується над рівнем шкіри; між струпом і валом є жовтувато-гнійна зона — виникає феномен триколірного забарвлення.

До цього процесу зазвичай приєднується набряк периферичних тканин. Особливо різко він виражений у місцях із пухкою підшкірною жировою клітковиною. Поширеність некрозу чітко корелює зі ступенем тяжкості — що вона більша, то тяжчі прояви, пов'язані із виникненням гіповолемічного шоку через депонування рідини в набряковій структурі й зменшення ОЦК, яке спричинює значні розлади гемодинаміки. При ударі перкусійним молоточком у ділянці набряку може спостерігатися драглисте тремтіння (симптом Стефанського).

Тяжчий перебіг хвороба має при локалізації карбункулів на голові, шиї й, особливо, на слизових оболонках губ і носа. При ураженні голови та шиї утворюється невеликий карбункул, який не видно на тлі значного набряку, через що раніше навіть виділяли едематозний варіант перебігу шкірної форми сибірки. При цьому набряк шиї може призводити до здавлювання трахеї й утруднення дихання. При ураженні повік виникає значний набряк, що здавлює очне яблуко, спричинюючи почервоніння, сльозотечу та інші прояви; це спонукало деяких клініцистів виділити окрему очну форму, що натепер вважається недоцільним. У разі локалізації виразки на губах розвиваються особливо тяжкі набряки, які можуть поширитися на верхні дихальні шляхи і спричинити асфіксію і навіть смерть. Такі само симптоми спостерігаються при локалізації патологічного процесу на слизовій оболонці ротоглотки. У разі інтенсивного набряку можуть утворюватися місцеві вогнища некрозу. Характерним для цих уражених ділянок є збереження тактильної і відсутність больової чутливості. Рідко при шкірній формі утворюється не карбункул, а великі пухирі із кров'янистим умістом, тому раніше виділяли окремий варіант перебігу шкірної форми (бульозний). Також дуже рідко навколо карбункула виникає гіперемія; спершу такий перебіг називали бешихоподібним варіантом шкірної форми. При шкірній формі сибірки розвиваються лімфангіт і болючий регіонарний лімфаденіт.

Шкірна форма сибірки у 80 % хворих перебігає в легкій і середньотяжкій формі, у 20 % — у тяжкій. Протягом 1-ї доби окрім місцевих змін на шкірі (до утворення пухирця) хворого непокоять лише загальне нездужання, розбитість, головний біль. При легкій формі хвороби інтоксикація виражена помірно, температура тіла нормальна або субфебрильна, струп відривається до кінця 2—3-го тижня. При середній тяжкості й тяжкому перебігу після утворення пустули самопочуття різко погіршується, температура тіла підвищується до 39—40 °С, з'являється тахікардія, наростає слабість і посилюється головний біль.

У сприятливих випадках висока гарячка триває впродовж 5—6 днів, а потім (частіше критично) знижується. Зниження температури тіла поєднується зі значним поліпшенням самопочуття і вщуханням місцевих симптомів хвороби — зменшенням набряку, зникненням лімфангіту і лімфаденіту. До кінця 2—3-го тижня струп відривається, на місці виразки утворюється рубець.

За несприятливого перебігу шкірної форми може розвинутися септицемія. При цьому відбувається чергове підвищення температури тіла із повторним ознобом, різкою тахікардією, сильним головним болем; можлива поява вторинних пустул та інших запальних вогнищ гематогенного походження. У частини хворих розвивається ендокардит. Унаслідок специфічної інтоксикації порушуються функція і структура міокарда, виникає ГСН. У деяких хворих розвивається гнійно-геморагічний менінгіт. Первинна септицемія при сибірці трапляється досить рідко і є результатом аліментарного або повітряно-пилового зараження.

При аліментарному зараженні спостерігається *гастроінтестинальна форма:* захворювання зазвичай починається раптово із гострого ріжучого болю в животі, головного болю, запаморочення, вираженої загальної слабості. Згодом з'являються нудота і блювання з домішками крові й жовчі. На тлі наростаючого ріжучого болю в животі й відчуття напруженості в ньому виникає кривавий пронос. Можливий розвиток парезу кишок, що нагадує динамічну непрохідність. Сибіркове ураження кишок призводить до подразнення очеревини, геморагічного випоту в черевну порожнину. Далі можливі перфорація кишок і розвиток перитоніту із різко вираженими симптомами загальної інтоксикації. У 1-у добу хвороби температура тіла підвищується до 39—40 °С і супроводжується ознобом; упродовж усієї хвороби вона тримається на високому рівні аж до смерті.

При повітряно-пиловому зараженні розвивається *легенева форма*, яка починається з різкої слабості й розбитості, з'являються кашель і сильний озноб, температура тіла підвищується до 40 °С. Під час перкусії відзначають ділянки притуплення, під час аускультації — різноманітні хрипи. Мокротиння рідке, кров'янисте, через деякий час у склянці перетворюється на своєрідне желе; у ньому виявляють величезну кількість збудників сибірки. Часто спостерігають розвиток ексудативного плевриту. Хвороба має дуже тяжкий перебіг і без призначення етіотропних засобів закінчується летально на 2-у—3-ю добу.

## УСКЛАДНЕННЯ

При шкірній формі можливий гіповолемічний шок, при всіх формах сибірки можуть розвиватися ІТШ, менінгіт, ГДН.

Прогноз при шкірній формі сприятливий, навіть у доантибіотичну еру більшість хворих одужувало. Однак при інших формах без лікування летальність майже стовідсоткова, лише в разі застосування сучасних етіотропних засобів можливе одужання.

## ДІАГНОСТИКА

*Клініко-епідеміологічні критерії:*

- епідеміологічний анамнез (догляд за хворими тваринами, білування померлих тварин, оброблення м'яса, робота із забрудненою сировиною, споживання м'яса невідомого походження та ін.);
- клінічні особливості шкірної форми сибірки:

— поява плями, що супроводжується свербежем, і її швидка трансформація (протягом кількох годин) у пухир, а потім у виразку;

— характер виразки (темний струп, набряклий валик, триколірне забарвлення межі запалення, відсутність болю в місці локалізації виразки);

— дочірні пухирці навколо виразки;

— желеподібний безболісний поширений набряк тканин.

У більшості розвинених країн вважають, що за наявності типової клінічної картини і позитивного епідеміологічного анамнезу лабораторне підтвердження антраксу не є необхідним.

У загальному аналізі крові спостерігають лейкоцитоз, нейтрофільоз, збільшення ШОЕ. Під час рентгенологічного дослідження легень або КТ визначають розширення середостіння, ознаки медіастиніту, однак відсутня інфільтрація легень. У спинномозковій рідині при сибірковому менінгіті виявляють помірний нейтрофільний плеоцитоз із домішкою вилужених еритроцитів.

*Специфічна діагностика* включає:

- бактеріологічний метод (матеріалом для бактеріологічного дослідження можуть бути вміст карбункула, кров, мокротиння, плевральна і спинномозкова рідина, блювотні маси і випорожнення). Колонії збудника сибірки у процесі росту на косому агарі утворюють фігуру перевернутої ялинки; на горизонтальному поживному середовищі колонії великі, волокнисті ("голова медузи" або "грива лева"), із бахромчастими краями. Характерні морфологічні особливості збудника ("потяг із товарними вагонами", "бамбукова тростина"), виявлені під час бактеріоскопії, і результати росту на біохімічному ряді Гіса дають можливість підтвердити діагноз;
- ПЛР;
- патоморфологічне дослідження (за можливості), під час якого спостерігають запальні зміни і визначають наявність збудників у тканинах, судинній стінці. Їх кількість не корелює з тяжкістю хвороби, що пояснюється переважною дією екзотоксину;
- серологічні методи, насамперед ІФА, за допомогою якого можна визначити специфічні IgM та IgG.

## ЛІКУВАННЯ

*Етіотропна терапія.* Основним напрямом лікування сибірки є антибактерійна терапія. На сучасному етапі провідні експерти ВООЗ вважають, що пеніцилін продовжує залишатися препаратом вибору для лікування як шкірної, так і легеневої форми, сибіркового менінгіту. При шкірній формі його доза становить 1—2 млн ОД кожні 4 год внутрішньом'язово протягом 7—10 днів, при сибірковому менінгіті добова доза сягає 24 млн ОД. При тяжкому перебігу шкірної форми, а також легеневій, гастроінтестинальній, септицемічній формах сибірки рекомендують комбінувати пеніцилін із кліндаміцином усередину або внутрішньом'язово по 0,45 г 4 рази на добу впродовж 7—10 днів, зважаючи на його антиекзотоксичний ефект.

Для лікування неускладненої шкірної форми достатньо пероральної монотерапії фторхінолонами (ципрофлоксацин по 0,75 г 2 рази на добу протягом 7—10 днів) або доксицикліном (по 0,2 г 1 раз на добу протягом 10—14 днів). Доксициклін і фторхінолони також рекомендовані у випадку сибірки, пов'язаної з біотероризмом.

У дуже тяжких випадках рекомендують левофлоксацин по 0,5 г 1 раз на добу або гатифлоксацин по 0,4 г 1 раз на добу внутрішньовенно. Тривалість їх застосування визначають індивідуально.

Для лікування легеневої форми сибірки, якщо стандартна антибіотикотерапія недоступна або недостатньо ефективна, можна застосовувати новітні препарати моноклональних антитіл (раксібакумаб 40 мг/кг або обілтоксаксімаб 16 мг/кг одноразово) або людський протисибірковий імуноглобулін. На сьогодні продовжуються дослідження їх ефективності та безпечності.

*Патогенетичну терапію* проводять шляхом внутрішньовенного введення колоїдних і кристалоїдних розчинів з метою дезінтоксикації. При інфузійній терапії слід ураховувати схильність до серозно-геморагічного набряку внутрішніх органів на тлі значно зміненої проникності судин, проявів гіповолемічного шоку. Необхідним є введення таких розчинів (декстрани, препарати крохмалю), які на початковому етапі нормалізують ОЦК, зумовивши перехід рідини із місця набряку у загальне кровоносне русло. Надалі використовують осмотичні діуретики і салуретики. Для боротьби із недостатністю надниркових залоз, корекції проникності судин застосовують ГКС; в умовах ІТШ їх доза лімітується лише ефектом.

Раніше при лікуванні сибірки використовували гетерогенний протисибірковий імуноглобулін, однак натепер ВООЗ не вважає це доцільним через можливість виникнення хвороби ЦІК і наявність дієвіших методів лікування.

Нині при шкірній формі захворювання не застосовують місцеве лікування виразки, рекомендують відкритий доступ повітря. Слід пам'ятати, що хірургічна обробка сибіркового карбункула недоцільна, тому що сприяє генералізації процесу.

## ПРОФІЛАКТИКА

Основного значення набувають зусилля ветеринарної служби із запобігання і ліквідації хвороби серед сільськогосподарських тварин. У разі виявлення хворих тварин їх ізолюють, а їх трупи спалюють. Заражені об'єкти дезінфікують. Для дезінфекції вовни і хутряних виробів використовують пароформалінові камери.

Особи, які контактували із хворими або зараженим матеріалом, підлягають спостереженню протягом 2 тиж. При значному ризику виникнення сибірки рекомендують застосовувати доксициклін по 0,1 г 1 раз на добу протягом 7—10 днів залежно від ситуації. У разі біотерористичного застосування збудника сибірки необхідно подовжити вживання доксицикліну аж до 60 днів. Важливого значення набуває вакцинація тварин і людей. На сьогодні застосовують суху живу сибіркову вакцину.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Сибірка — гостре зоонозне інфекційне захворювання, спричинюване Bacillus anthracis, яке у людини найчастіше перебігає з ураженням шкіри (утворення специфічного карбункула, набряк і регіонарний лімфаденіт) на тлі гарячки та інтоксикації, рідше — з ураженням дихальної системи, травного каналу і генералізацією процесу.
- Захворювання серед людей трапляється в усіх країнах і на всіх континентах, переважно у вигляді спорадичних випадків, проте періодично спостерігають спалахи сибірки в регіонах, де розвинене тваринництво. Більшість випадків реєструють у країнах Азії, Африки і Південної Америки. Хвороба актуальна для України через велику кількість контамінованих пасовищ і скотомогильників.
- Bacilus anthracis має дві форми: вегетативну і спорову, яка зберігається у ґрунті десятиліттями, що створює загрозу інфікування ґрунту і великої рогатої худоби, формування ґрунтових осередків. Вегетативна форма виділяє екзотоксин, має захисну капсулу.
- Джерелом інфекції є переважно травоїдні тварини. Передача інфекції людині частіше відбувається внаслідок контактного механізму, рідше аліментарним, трансмісивним, повітряно-пиловим шляхами, що зумовлює особливості патогенезу і клінічних проявів. Хвора людина майже не становить небезпеки для інших людей.
- В основі патогенезу сибірки лежить дія екзотоксину, що складається з трьох компонентів: набрякового, захисного і летального. Потрапляючи в органи-мішені, екзотоксин розпадається на ці компоненти, поєднання яких надалі зумовлюватиме переважання тієї чи іншої ланки патологічного процесу. Для сибіркового ураження характерне серозно-геморагічне запалення.
- При шкірній формі сибірки утворюється карбункул із безболісним чорним струпом у центрі, триколірним забарвленням ураженої ділянки, дочірніми везикулами і пустулами, значним поширеним набряком прилеглих тканин.
- При легеневій формі сибірки виникають серозно-геморагічне запалення і некроз легеневих й середостінних лімфатичних вузлів із розвитком геморагічного пневмоніту, плевриту, медіастиніту.
- Ускладненням шкірної форми є гіповолемічний шок, у разі септицемії можуть розвиватись ІТШ, гнійно-геморагічний менінгіт.
- Методи специфічної діагностики: бактеріологічно-бактеріоскопічний, біологічний, патоморфологічний, серологічний із використанням реакції Асколі.
- У лікуванні етіотропна терапія є провідною. Препаратом вибору залишається пеніцилін, у тяжких випадках його використовують разом із кліндаміцином для знешкодження екзотоксину. Можливе застосування доксицикліну, ципрофлоксацину, фторхінолонів останніх поколінь.
- Для планової профілактики сибірки застосовують живу вакцину (за епідеміологічними показаннями), для екстреної профілактики — доксициклін.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення сибірки.
2. Яка сучасна актуальність захворювання?
3. Назвіть збудників сибірки.
4. Опишіть епідеміологію сибірки.
5. Опишіть патогенез захворювання залежно від механізму зараження.
6. Наведіть класифікацію клінічних форм сибірки.
7. Які клінічні прояви характерні для шкірної форми сибірки?
8. Опишіть клінічну картину інших форм.
9. За допомогою яких критеріїв установлюють діагноз сибірки?
10. Назвіть методи специфічної діагностики сибірки.
11. Укажіть принципи лікування цього захворювання.
12. Яких заходів уживають для профілактики сибірки?

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Хто найчастіше є джерелом інфекції при сибірці?**
   A. Лисиці
   B. Собаки
   C. Велика рогата худоба
   D. Людина
   E. Птахи
2. **Основним фактором патогенності при сибірці є:**
   A. Ендотоксин
   B. Гіалуронідаза
   C. Екзотоксин
   D. Нейрамінідаза
   E. Фібринолізин
3. **Який шлях передачі сибірки є найчастішим?**
   A. Повітряно-пиловий
   B. Контактний
   C. Парентеральний

D. Аліментарний

E. Трансмісивний

4. **Особливості збудника сибірки характеризує таке твердження:**

A. Є внутрішньоклітинним паразитом

B. Малостійкий у навколишньому середовищі

C. Утворює спори, дуже стійкий у навколишньому середовищі

D. Здатний до тривалої персистенції в організмі людини

E. Має ендотоксин

5. **Яка найчастіша клінічна форма сибірки?**

A. Шкірна

B. Легенева

C. Гастроінтестинальна

D. Септицемічна

E. Менінгеальна

6. **До якої групи інфекцій належить сибірка?**

A. Антропонози

B. Трансмісивні інфекції

C. Повільні інфекції

D. Ендогенні інфекції

E. Зоонози

7. **Що з перерахованого нижче характеризує шкірну форму сибірки?**

A. Аерофобія

B. Нефрозонефрит

C. Гепатит

D. Болючий карбункул

E. Безболісна виразка чорного кольору

8. **Що з перерахованого нижче характерне для шкірної форми сибірки?**

A. Болюча виразка

B. Поширений набряк желеподібної консистенції

C. Макулопапульозний висип на тілі

D. Велика еритема, що нагадує бичаче око

E. Еритема, що нагадує географічну мапу

9. **Препаратом вибору при сибірці є:**

A. Пеніцилін

B. Еритроміцин

C. Левоміцетин

D. Метронідазол

E. Флуконазол

10. **Які основні заходи невідкладної профілактики сибірки?**

A. Застосування вакцини за епідемічними показаннями

B. Застосування етіотропних препаратів

C. Вакцинація немовлят

D. Вакцинація дорослих із груп ризику

E. Уведення специфічного імуноглобуліну

**ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ**

**1** — C; **2** — C; **3** — B; **4** — C; **5** — A; **6** — E; **7** — E; **8** — B; **9** — A; **10** — B.

# КУ-ГАРЯЧКА

Ку-гарячка (лат. *febris Q*, англ. *Q-fever*; основні син.: коксієльоз, Ку-рикетсіоз, гарячка боєнь, хвороба Дерріка — Бернета, австралійська хвороба, застарілий термін — пневморикетсіоз) — природно-осередковий зооноз із різними механізмами передачі, поліморфною клінічною картиною, часто підгострим і хронічним перебігом.

Раніше ця хвороба належала до рикетсіозів, однак натепер її класифікують як коксієльоз. Проте й надалі Ку-гарячку традиційно нерідко продовжують розглядати як "пневмотропний рикетсіоз", хоча це вже несучасно і неправильно відповідно до багатьох етіологічних, епідеміологічних, патогенетичних та клінічних чинників.

Ку-гарячку виявляють майже в усіх країнах світу, виключаючи тільки регіони, що вкриті льодом, окремі північні регіони з низьким розвитком тваринництва і Нову Зеландію, де навіть у свійських тварин не виявлено антитіл до збудника Ку-гарячки. Ця хвороба на сьогодні вважається одним із найпоширених зоонозів у світі. Для аерогенного зараження людини достатньо лише 10 мікробних тіл, що зумовлює можливість застосування коксієл Бернета як біологічної зброї. Ку-гарячку нині включено до додаткового переліку хвороб, що утворюють групу TORCH-інфекцій.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудник тепер належить до роду Coxiella, родини Coxiellaceae, порядку легіонел, класу γ-протеобактерій. До 1990-х років він був необґрунтовано віднесений до рикетсій через виключно внутрішньоклітинне розмноження в чутливих клітинах (у цитоплазмі) і зв'язок із членистоногими переносниками. Збудник є унікальною бактерією за своїми біологічними властивостями, поєднуючи облігатний внутрішньоклітинний паразитизм із адаптацією до кислого середовища у фаголізосомах чутливих клітин-мішеней і розвитком популяції шляхом поперечного бінарного поділу. Коксієли мають вигляд коків або паличок. Це грамнегативні нерухомі поліморфні мікроорганізми, які проходять крізь бактерійні ультрафільтри, що не властиво, до речі, для рикетсій.

На сьогодні морфологічно виділяють так звані спорові й вегетативні форми коксієл. Під час електронної мікроскопії вегетативних форм, тобто форм активного росту і розмноження, виявляють виражену

тришарову оболонку, до якої зсередини прилягає шар гранулярної цитоплазми з ліпополіцукридом, обмежений плазматичною мембраною. У разі прогресування інфекційного процесу, із виснаженням можливостей для подальшого росту і розмноження інфікованої клітинної культури, коксієли переходять у спорову форму, яка характеризується ущільненням усіх елементів збудника, стовщенням його оболонки, згортанням генетичного матеріалу. Спорові форми зазвичай опиняються за межами зруйнованих клітин хазяїна, тобто в навколишньому середовищі. З часом вони знову можуть потрапити у фагоцити клітин-мішеней і почати свій цикл внутрішньоклітинного розвитку.

Коксієли дуже стійкі у навколишньому середовищі. На сухій поверхні вони зберігаються протягом 15 діб, понад 1 рік залишаються життєздатними на вовні за температури 4–6 °С, у сухих випорожненнях кліщів – 586 діб, у питній воді – до 100 днів, у коров'ячому молоці за кімнатної температури – 125 днів, під час кип'ятіння гинуть за 10 хв. При пастеризації контамінованого коксієлами молока їх кількість зменшується, однак повного знезараження не відбувається. Вони залишаються неушкодженими у свіжому кефірі; у сирі та інших кисломолочних продуктах виживають протягом 30 днів. Приблизно стільки зберігається збудник і в свіжому м'ясі заражених тварин за температури 4–8 °С, а в замороженому вигляді – і більш тривалий термін. У солоному м'ясі у разі зберігання його в 10 % розчині кухонної солі в умовах заморозки збудник залишається життєздатним до 150 днів, у маслі, приготованому з інфікованого молока, при зберіганні його в холодильнику – протягом 41 дня.

Коксієли стійкі до звичайних дезінфекційних засобів; 70 % розчин етилового спирту знищує їх протягом 1 хв. Вирощувати коксієли можна тільки на клітинних середовищах (найчастіше – у жовткових мішках курячих ембріонів). З лабораторних тварин найбільш чутливі морські свинки.

Розрізняють 6 штамів C. burnetii: Hamilton, Vacca, Rasche, Biotzere, Corazon, Dod. Є певні антигенні відмінності між коксієлами, поширеними у Старому й Новому Світі, однак антигенна активність коксієл Бернета – величина нестабільна. Зміну антигенної активності в РЗК, яку називають фазовою варіацією, або мінливістю, нині пов'язують із наявністю у коксієл антигенів I і II фази. Культуру коксієл, антиген з яких у РЗК виявляв антитіла в сироватках лише в пізній період реконвалесценції, було віднесено до I фази, а культуру коксієл, антиген з яких у РЗК виявляв антитіла в сироватках як раннього, так і пізнього періоду реконвалесценції, – до II фази. У I фазі коксієли мають поверхневий і глибинний антигени; у такому вигляді їх виявляють в організмі хворих людей і тварин. У II фазі вони мають тільки глибинний антиген, який переважає при пасажах на курячих ембріонах, де вони втрачають поверхневий антиген.

При розмноженні в культурах клітин мишачих ембріонів і макрофагоподібних клітинах відзначено "асиметричний" тип поділу клітин-мішеней. Дочірні клітини нерівноцінні: одні з них, як і раніше, залишаються інфікованими коксієлами, тоді як інші не містять збудника. Такий механізм забезпечує персистенцію коксієл, оскільки відповідно заражена культура клітин не гине. Імовірно, такою особливістю взаємодії чутливої клітини і коксієл можна пояснити хронізацію коксієльозу в організмі людини.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Основним джерелом і резервуаром збудника є понад 60 видів ссавців, близько 50 видів птахів, окремі рептилії і більше ніж 70 видів кліщів. За кількістю видів кліщів, що залучаються до інфекційного процесу, коксієльоз не має рівних серед інфекційних хвороб. Це зумовлює його найбільше поширення в світі серед усіх природно-осередкових хвороб.

Існує два види осередків: природні й антропургічні. У природних осередках основним джерелом і резервуаром слугують дрібні гризуни, птахи та кліщі. У кліщів інфекція має безсимптомний і тривалий перебіг, у 25 видів кліщів установлено трансоваріальну й трансфазову передачу коксієл. У цих осередках окрім трансмісивного механізму передачі (через укус кліща) можливий також аерогенний – вдихання пилу, який містить висохлі випорожнення і сечу інфікованих тварин. Резервуаром і джерелом інфекції в антропургічних осередках є свійські тварини: велика й мала рогата худоба, свині, коні, верблюди, олені, а також коти та ін. Заражаються вони під час укусів інфікованих кліщів, у разі одночасного утримання в одному приміщенні здорових і хворих тварин, тому що останні виділяють збудника в навколишнє середовище з випорожненнями. У рогатої худоби дуже часто інфекція має малосимптомний перебіг, через що багато цих тварин є інфікованими. Хвора людина в поширенні інфекції істотного значення не має.

Ку-гарячка належить до небагатьох захворювань із множинними механізмами передачі інфекції, як це відбувається при чумі, сибірці. Шляхи зараження людини коксієльозом різні: трансмісивний, аліментарний, аерогенний, контактний. Аерогенний шлях зараження трапляється найчастіше, можливий у разі вдихання пилу під час роботи з інфікованими соломою, вовною, пухом, бавовною, хутром, оскільки коксієли тривалий час зберігаються у висушеному стані. Описано випадки, коли зараження випадкових осіб відбувалось навіть при проходженні повз них отари овець, від яких потоком повітря відривало пух. Контактний механізм передачі реалізується під час окоту тварин, так як у навколоплідних водах дуже багато коксієл. Трансмісивний механізм хоча й рідко, але може реалізуватися за участі іксодових кліщів. Аліментарний шлях теж вважається рідкісним; зараження відбувається через забруднені випорожненнями руки ветеринарів, працівників птахофабрик, тваринницьких ферм, а також у разі вживання сирого молока, сиру, кефіру, м'яса, контамінованої води.

Хвороба має професійний характер, трапляється частіше в сільській місцевості. Основні групи ризику – працівники тваринницьких і молочних ферм, м'ясопереробних підприємств, молокозаводів, хутряних і бавовнопереробних підприємств. Людина виділяє коксієли з мокротинням, однак випадки зараження від неї казуїстичні. Сезонність – весняно-літня. Сприйнятливість висока. Імунітет стійкий, але можливі затяжний і хронічний перебіг.

## ПАТОГЕНЕЗ

Захворювання починається з 1-ї фази — *проникнення збудника*, який може потрапити в організм людини різними шляхами. Шлях інфікування надалі лише частково визначає етапність виникнення і кількість клінічних проявів. Нині вважається, що ураження легень при Ку-гарячці не є домінантним, і колишній термін "пневморикетсіоз" не мав достатнього підґрунтя. Специфічна пневмонія розвивається лише у випадках масивного інфікування людини коксієлами Бернета, які потрапляють в організм аерогенним шляхом. Натепер є всі підстави вважати, що легенева тканина при Ку-гарячці може слугувати вхідними воротами інфекції без обов'язкового розвитку запальної реакції в місці потрапляння збудника або запалення в легенях разом з ураженням інших внутрішніх органів при генералізації інфекційного процесу (точніше, при редисемінації збудника), і якщо це масивний процес, то в мокротинні можуть виявлятися коксієли.

Далі розвивається 2-а фаза — *лімфогенного заносу* (збудник проникає в лімфатичну систему і перебуває там певний час). Потім настає 3-я фаза — *первинної дисемінації* (або мала коксієлемія): збудники розносяться по всьому організму, вибірково фіксуючись у клітинах СМФ (гематогенна дисемінація). Наступна, 4-а фаза — *дисемінації коксієл у паренхіматозні органи* – характеризується тим, що найбільша кількість збудника осідає в тканинах печінки, селезінки, кісткового мозку. В ендотелій, епітелій, нервову і м'язову тканини коксієли не проникають і, як правило, не ушкоджують їх.

Далі розвивається 5-а фаза — *вторинної дисемінації* (великої коксієлемії) — розмноження збудника у клітинах СМФ, поява ознак інтоксикаційного синдрому і початок хвороби. Частина збудників руйнується, виділяючи ендотоксин (токсемія), інша проникає в нові клітини, утворюючи додаткові вогнища. Унаслідок токсемії частково уражується вегетативна нервова система — насамперед шийний відділ симпатичного стовбура і сонячне сплетення.

Патологічний процес при Ку-гарячці нині вважають негнійним дифузним інтерстиційним запаленням, яке розвивається в печінці, селезінці, регіонарних лімфатичних вузлах, іноді в надниркових залозах, легенях. Ку-гарячка відрізняється від рикетсіозів відсутністю первинного ураження ендотеліальних клітин дрібних судин та інших частин ССС. Зміни в судинах швидше можуть бути особливою ознакою хронічного, аніж гострого перебігу захворювання, і тоді їх розглядають як периваскуліт, а не панваскуліт, як це відбувається при рикетсіозах.

Унаслідок довготривалого перебування збудника в організмі розвиваються 6-а фаза — *алергійна* і 7-а фаза — *формування імунітету*. Виражені зміни в різних органах виникають при хронічному процесі (ендокардит, гепатит тощо).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Згідно з МКХ-10 Ку-гарячка має код А78.

Інкубаційний період триває від 3 до 32 днів. Хвороба характеризується поліморфізмом клінічних проявів, частково детермінованих механізмом передачі, хоча при цій хворобі не завжди достатньо чітко визначається провідний або типовий симптомокомплекс, що дало б змогу якщо не діагностувати хворобу, то хоча б запідозрити її.

Перебіг Ку-гарячки може бути гострим, підгострим або хронічним. У разі гострого перебігу початок захворювання раптовий: хворі можуть назвати не тільки день, а й годину появи симптомів. Температура тіла вже в 1-й день хвороби сягає 39—40 °С. Гарячка може бути різного типу; триває від 3 до 21 дня, знижується вкороченим лізисом або критично. Хворих турбують сильний головний біль переважно дифузного характеру, поганий апетит, озноб, пітливість, запаморочення, безсоння, міалгії, біль у попереку, суглобах, при рухах очних яблук, різко виражений біль в очноямкових ділянках і ретробульбарний біль.

Під час огляду спостерігають гіперемію обличчя та шиї, ін'єкцію судин склер, гіперемію слизової оболонки ротоглотки, супутній лабіальний і назальний герпес. З боку легень клінічні ознаки відсутні або виявляють сухий кашель, жорстке дихання. Лише у 5 % хворих можливий розвиток тяжкого ураження легень із клінічними ознаками пневмонії і наростанням ГРДС. АТ помірно знижений, визначають відносну брадикардію, приглушеність тонів серця. Язик вкритий білим нальотом, живіт помірно здутий, болючий, із 3—4-го дня хвороби пальпують збільшену печінку, селезінку. Бувають рідкі випорожнення, але можливі й закрепи. На шкірі із 6—8-го дня хвороби рідко з'являється розеольозний, розеольозно-папульозний нерясний висип, що локалізується на бічних поверхнях тулуба, животі; можливе підсипання. Висип зберігається від 1 до 5—7 днів, зникає без сліду.

При підгострому перебігу прояви хвороби можуть спостерігатися кілька місяців.

У разі хронічного перебігу коксієльозу найчастіше розвивається ендокардит із вегетаціями на аортальних клапанах, однак це відбувається лише у певної частини хворих на тлі основного захворювання серця (гостра ревматична гарячка, штучні клапани та ін.), а також у наркозалежних. Можливий хронічний перебіг із появою субфебрилітету, загальної слабості, артралгій, ураження різних паренхіматозних органів під час вагітності, при використанні імуносупресорів, у реципієнтів тканинних і органних трансплантатів, ВІЛ-інфекції. Часто можлива маніфестація продуктивних проявів хронічного перебігу через багато місяців і навіть років після ранньої фази.

Утім досить часто (у 50—60 % заражених осіб) спостерігають розвиток легких, стертих та інапарантних форм.

## УСКЛАДНЕННЯ

Пневмонія, плеврит, абсцеси легень, пієлонефрит, тромбофлебіт, панкреатит, орхіт тепер у зв'язку з частим раннім амбулаторним лікуванням антибіотиками трапляється рідко. Можливий розвиток коронариту, міокардиту, артриту, хвороби Рейно.

## ДІАГНОСТИКА

Крім даних епідеміологічного і професійного анамнезу клінічні критерії не характерні, хоча наявність

гарячки, гепатолієнального синдрому, зниження АТ, брадикардії має викликати підозру щодо Ку-гарячки. Однак клінічні критерії разом із результатами загального аналізу крові дуже нагадують черевний тиф, тому діагноз Ку-гарячки, встановлений лише на підставі клінічних і загальнолабораторних даних, не може вважатися вірогідним. Як і при тифо-паратифозних інфекціях, потрібно застосовувати простий діагностичний алгоритм: "Якщо гарячку протягом 5 діб не можна нічим пояснити, потрібно проводити специфічну діагностику Ку-гарячки".

У загальному аналізі крові визначають помірну лейкопенію, нейтропенію, відносний лімфоцитоз і моноцитоз, збільшення ШОЕ. За підозри на ендокардит виконують ЕхоКС.

Обов'язковою є *специфічна діагностика*. Проводять РНІФ, ІФА, рідше використовують РЗК; остання вважається менше чутливою через псевдопозитивні результати при легіонельозі або лептоспірозі. ПЛР можлива у перші 2 тиж. гарячки або при хронізації процесу.

## ЛІКУВАННЯ

Основним напрямом ВООЗ вважає *етіотропну терапію*. Перевагу віддають доксицикліну. При гострому перебігу його призначають усередину в дозі 0,1 г на 2 рази на добу протягом 14 днів.

Для лікування вагітних рекомендують триметоприм/сульфометоксазол 160 мг/800 мг 2 рази на добу до 32-го тижня гестації.

При хронічному перебігу призначають тривалі курси комбінованої терапії: доксициклін (0,1 г 2 рази на добу) з гідрооксихлорохіном (0,2 г 3 рази на добу) протягом не менше ніж 18 міс.

*Патогенетичну терапію* проводять за загальними правилами. Дезінтоксикаційну терапію можна здійснювати як парентерально, так і перорально. За потреби виконують оперативне втручання на клапанах серця.

## ПРОФІЛАКТИКА

*Загальна профілактика* полягає в обов'язковому проведенні ветеринарно-санітарних заходів. Необхідно виявити хворих тварин, а також визначити якість молочних і м'ясних продуктів, слід відмовитися від споживання сирого молока і молочних продуктів. В осередках проводять боротьбу з кліщами. Систематично у стійлах, де перебувають тварини, необхідно дезінфікувати підлогу, землю та гній 5 % розчином хлораміну, під час пологів тварин знезаражувати гній, знищувати плодові оболонки. Ветеринари, працівники тваринницьких ферм й інші особи, які доглядають за хворими тваринами, повинні дотримуватися правил особистої гігієни (мати захисний одяг, респіратори, окуляри).

*Специфічну профілактику* проводять за епідемічними показаннями особам із груп ризику (ветеринарам, тваринникам, працівникам ферм, молоко- і м'ясокомбінатів) живою вакциною штаму М-44, яку можна вводити внутрішньошкірно, підшкірно, нашкірно. Ревакцинацію в разі потреби здійснюють через 2 роки.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Ку-гарячка (коксієльоз) — природно-осередковий зооноз із різними механізмами передачі, поліморфною клінічною картиною, часто підгострим і хронічним перебігом.
- Ку-гарячку реєструють майже в усьому світі, виключаючи тільки регіони, що вкриті льодом, окремі північні регіони з низьким розвитком тваринництва і Нову Зеландію. Ця хвороба на сьогодні вважається одним із найпоширеніших зоонозів у світі.
- Збудник тепер належить до роду Coxiella, родини Coxiellaceae, порядку легіонел, класу γ-протеобактерій. Має спорові й вегетативні форми. Дуже стійкий у навколишньому середовищі, продуктах харчування, росте тільки на клітинних середовищах. Має фазову варіацію, що пов'язується з наявністю у коксієл антигенів I і II фази.
- Основним джерелом і резервуаром збудника є понад 60 видів ссавців, близько 50 видів птахів, окремі рептилії і більше ніж 70 видів кліщів. За кількістю видів кліщів, що залучаються до інфекційного процесу, коксієльоз не має рівних серед інфекційних хвороб. Це зумовлює його найбільше поширення в світі серед усіх природно-осередкових хвороб.
- Існує два види осередків: природні й антропургічні. Резервуаром і джерелом інфекції в антропургічних осередках є свійські тварини: велика і мала рогата худоба, свині, коні, верблюди, олені, а також коти та ін.
- Ку-гарячка належить до інфекцій, при яких можуть реалізовуватися різні механізми передачі: трансмісивний, аліментарний, аерогенний, контактний. Від людини зараження казуїстичне.
- Хвороба має професійний характер, трапляється частіше в сільській місцевості. Сезонність — весняно-літня. Сприйнятливість висока. Імунітет стійкий, але можливі затяжний перебіг і хронізація процесу.
- Нині вважається, що ураження легень при Ку-гарячці не є домінантним. Характерні токсемія, алергійний компонент запалення. Коксієли фіксуються у клітинах СМФ, тканинах печінки, селезінки, кісткового мозку. В ендотелій, епітелій, нервову і м'язову тканини вони не проникають і, як правило, не ушкоджують їх.
- Коксієльоз характеризується поліморфізмом клінічних проявів, частково детермінованих механізмом передачі, хоча при цій хворобі не завжди достатньо чітко визначається провідний або типовий симптомокомплекс.
- У разі хронічного перебігу коксієльозу найчастіше розвивається ендокардит з вегетаціями на аортальних клапанах. Часто можлива маніфестація продуктивних проявів хронічного перебігу через багато місяців і навіть років після ранньої фази.

- Специфічну діагностику проводять за допомогою РНІФ, ІФА, рідше РЗК. ПЛР можлива у перші 2 тиж. гарячки або при хронізації процесу.
- Основним напрямом ВООЗ вважає етіотропне лікування. Перевагу віддають доксицикліну. У разі гострого перебігу його призначають усередину в дозі 0,1 г на добу впродовж 10 днів. У разі хронічного перебігу показані тривалі курси терапії: доксициклін + гідрооксихлорохін до 18 міс.
- Загальна профілактика полягає в обов'язковому проведенні ветеринарно-санітарних заходів. Специфічну профілактику живою вакциною проводять за епідемічними показаннями особам із груп ризику.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення Ку-гарячки.
2. Яка актуальність хвороби у світі?
3. Укажіть сучасну номенклатурну належність збудника Ку-гарячки, назвіть основні етіологічні властивості.
4. Назвіть джерело і резервуар Ку-гарячки, дайте характеристику осередків інфекції.
5. Які механізми передачі Ку-гарячки людині?
6. Схарактеризуйте сезонність і професійний характер Ку-гарячки, імунітет при цій хворобі.
7. Які основні особливості патогенезу Ку-гарячки?
8. Дайте клінічну характеристику гострого і хронічного перебігу Ку-гарячки.
9. Які особливості лікування Ку-гарячки?
10. Назвіть методи профілактики Ку-гарячки.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. **Збудником Ку-гарячки є:**
   A. Вірус
   B. Бартонела
   C. Рикетсія
   D. Найпростіші
   E. Коксієла
2. **При Ку-гарячці в патогенезі немає:**
   A. Токсемії
   B. Алергійного компонента
   C. Ураження СМФ
   D. Первинного афекту
   E. Ураження печінки
3. **При Ку-гарячці трансмісивний механізм передачі реалізується через:**
   A. Кліщів
   B. Комарів
   C. Вошей
   D. Бліх
   E. Мух
4. **При хронічному перебігу Ку-гарячки найчастіше відбувається ураження:**
   A. Мозку
   B. Ендокарда
   C. Міокарда
   D. Печінки
   E. Легень
5. **Для лікування Ку-гарячки найефективнішим є:**
   A. Ампіцилін
   B. Метронідазол
   C. Доксициклін
   D. Іміпінем
   E. Стрептоміцин

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – E; **2** – D; **3** – A; **4** – B; **5** – C.

# ПОВІЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ. ПРІОНОВІ ХВОРОБИ

**Повільні інфекції** (англ. *Slow infections*) — група захворювань людини і тварин, що характеризується тривалим інкубаційним періодом, своєрідним ураженням органів і тканин з обов'язковим ушкодженням ЦНС, повільним перебігом із летальним наслідком. Нині до цієї групи належать окремі вірусні інфекції й спричинені ними процеси (сказ, коровий підгострий склерозивний паненцефаліт, прогресивна мультифокальна лейкоенцефалопатія, прогресивний краснуховий паненцефаліт, прогредієнтна форма перебігу кліщового енцефаліту, СНІД-енцефалопатія та ін.), а також пріонові інфекції.

Крім вищезазначених існує група захворювань людини, кожне з яких за клінічним симптомокомплексом, перебігом і наслідком відповідає ознакам повільних інфекцій, проте причини цих захворювань точно не встановлено і тому їх зараховують до категорії повільних інфекцій з імовірною інфекційною етіологією. До них належать вілюйський енцефаломієліт, розсіяний склероз, аміотрофічний бічний склероз, хвороба Паркінсона та ін.

**Пріонові хвороби** (англ. *Prion-related diseases*) — це особлива група повільних інфекцій людини і тварин, спричинюваних особливими патогенними білками, яка характеризується летальним нейродегенеративним ураженням ЦНС, м'язової, лімфоїдної та, ймовірно, інших тканин. Нині до цих хвороб у тварин належать скрепі, вісну, губчаста енцефалопатія великої рогатої худоби (коров'ячий сказ), хронічна виснажлива хвороба диких копитних тварин у неволі та ін. У групу пріонових хвороб, що виникають у людини, входять куру, хвороба Кройтцфельдта—Якоба, синдром Герстманна—Штройсслера—Шейнкера, фатальна сімейна інсомнія (безсоння). Є припущення, що патогенні пріони також спричинюють хронічну прогресивну енцефалопатію дитячого віку, або хворобу Альперса, спонгіоформний міозит із пріонасоційованими включеннями. У разі виникнення цих захворювань у тканинах виявляють амілоїд і скупчення нормальних пріонів, хоча патогенні пріони і досі не знайдені.

На сьогодні встановлено, що крім короткоживучих білків, які організм використовує як енергетичний ресурс і будівельний матеріал для нових клітин, є білки, яким властиві зовсім інші й досі значною мірою незрозумілі функції. З такими білками пов'язують виникнення особливої групи заразних хвороб — групи повільних пріонових інфекцій.

Актуальність проблеми пріонових хвороб зумовлена тим, що вони надзвичайно небезпечні для життя людини і тварин. Цю групу захворювань виявляють у всіх країнах світу, а збудники скрепі та сказу корів із Великої Британії завезені в деякі країни Європи, Близького Сходу, Азії. Сучасні карантинні заходи щодо ліквідації епізоотії трудомісткі, завдають величезних економічних збитків сільському господарству, а також справляють негативний вплив на соціальну ситуацію.

## ЕТІОЛОГІЯ

Збудниками пріонових хвороб є патологічні ізоформи пріонів і змінені білкові молекули хазяїна, які не мають нуклеїнових кислот, але характеризуються патогенними властивостями. Пріони складаються тільки зі змінених (конформаційних) білкових молекул. Відсутність у складі пріонів нуклеїнових кислот визначає незвичність деяких властивостей. Вони дуже стійкі у навколишньому середовищі — з усього живого пріони гинуть останніми: витримують кип'ятіння протягом 30—60 хв, висушування, заморожування, ультрафіолетове і γ-опромінення, хімічну обробку спиртами, формальдегідом, кислотами, гідроліз ферментами. Ген, який кодує пріоновий білок, міститься не у складі пріону, а в клітині. Пріоновий білок, потрапляючи в організм, активує цей ген і зумовлює індукцію синтезу аналогічного білка. Водночас пріони при всій своїй структурній і біологічній своєрідності мають низку властивостей звичайних вірусів (віріонів). Вони проходять крізь бактерійні фільтри, не розмножуються на штучних поживних середовищах, репродукуються до концентрацій $10^5$—$10^{11}$ на 1 г мозкової тканини, адаптуються до нового хазяїна, змінюють патогенність і вірулентність, відтворюють феномен інтерференції, характеризуються штамовими відмінностями, здатністю до персистенції в культурі клітин, отриманих з органів зараженого організму, можуть бути клоновані.

Виходячи з того що ці хвороби мають інфекційну етіологію, а інфекційний агент передається від джерела до сприйнятливого організму, експерти ВООЗ застосовують поняття "збудник" до пріонів.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

У більшості хворих патологічний пріон $PrP^{sc}$ з'являється спонтанно — шляхом мутації власного $PrP^{c}$. В інших випадках можливе екзогенне зараження від тварин, які є основним джерелом збудника (вівці, кози, корови, олені та інші копитні тварини, норки, коти, а можливо, й інші види). Лише при куру джерелом збудника вважають людину — хвору або ту, яка

перебуває в інкубаційному періоді захворювання. Хоча, імовірно, первинне виникнення куру відбулося після потрапляння в канібальський ритуал решток хворого на хворобу Кройтцфельдта—Якоба.

Пріонові хвороби успадковуються за автосомно-домінантним типом (щоправда, це непрямий процес — через попередню генну авторепліка цію інфекційного агента), а також передаються аліментарним або ятрогенним (інтрацеребрально внаслідок пересадження рогівки, фрагментів твердої оболони головного мозку, імплантації внутрішньочерепних електродів; інтравенозно, інтраперитонеально, інтрадермально та ін.) шляхом.

Хвора людина в побутових умовах не становить небезпеки для оточення, однак концентрація пріонів у її органах в інкубаційний період значна, а сам період тривалий і це створює ризик зараження реципієнтів від інфікованих, але ще не хворих донорів крові або внутрішніх органів. Найбільша концентрація збудника в мозковій тканині, але його також виявляють у тканинах інших органів, у крові.

Механізми передачі збудників різноманітні й включають фекально-оральний, гіпотетично — контактний та аспіраційний, можлива також передача через плаценту. Особливу епідемічну небезпеку становить така форма перебігу повільних інфекцій (наприклад, при скрепі, вісну та ін.), при якій приховане вірусоносійство і типові морфологічні зміни в організмі мають безсимптомний перебіг. Передача пріонів можлива у разі вживання м'яса дорізаних хворих тварин або частіше в інкубаційний період, коли у них немає будь-яких симптомів хвороби, а також під час розтину загиблих тварин. Через високу терморезистентність пріонів звичайна термічна кулінарна обробка м'яса не знешкоджує збудника хвороби. Заразитися можна і при парентеральному введенні гормонів, виготовлених з органів інфікованих тварин (пітуїтрин) чи людей (гонадотропін). Ризику інфікування піддаються також працівники боєнь, м'ясокомбінатів під час забою тварин в інкубаційний період захворювання й контакту з їхніми тканинами та органами. Особливості епідемічного процесу серед споживачів м'яса інфікованих тварин вивчені недостатньо, а сам факт зараження людини від корів доведений лише на початку 90-х років XX ст.

Попри те що пріонові хвороби поширені у всьому світі, куру ендемічна тільки для східного плоскогір'я о. Нова Гвінея. Нині у зв'язку із забороною ритуального канібалізму передачу цього захворювання вважають ліквідованою, однак описано окремі випадки виникнення куру в людей через більше ніж 50 років після участі їх у канібальському ритуалі.

## ПАТОГЕНЕЗ

Загальною патогенетичною основою повільних інфекцій є накопичення збудника в різних органах і тканинах зараженого організму задовго до перших клінічних проявів і тривала, іноді багаторічна, персистенція в тих органах, в яких не виявляють патогістологічних змін. Згодом відбувається проліферація різних клітин. Наприклад, губчасті енцефалопатії характеризуються вираженим гліозом, патологічною проліферацією і гіпертрофією астроцитів, що й спричиняє вакуолізацію і загибель нейронів, тобто розвиток губчастого стану мозкової тканини. При куру виникає ще й характерна атрофія мозочка. Інкубаційний період при всіх пріонових хворобах дуже тривалий — від кількох місяців до десятиліть.

Патогістологічні зміни при повільних інфекціях можна підрозділити на низку характерних процесів, серед яких насамперед слід назвати дегенеративні зміни ЦНС. Таким чином, будучи неантигенними, пріони спричинюють не запальні, а дегенеративні процеси. Зміна конститутивних білків — нормальних клітинних пріон-протеїнів ($PrP^c$) за розмірами і/або формою призводить до їх перетворення із життєво необхідних на смертельно небезпечні — $PrP^{sc}$ ("sc" від *scraepie* — пріонове захворювання овець). Цей феномен пропонують називати "конформаційні хвороби". Є підстави вважати, що такі конформаційні білки можуть виконувати роль основних регуляторів в організмі, у тому числі такого найважливішого процесу, як обмеження тривалості життя.

Після проникнення у клітину $PrP^{sc}$ стає матрицею для перетворення (конвертації) інших молекул $PrP^c$ на $PrP^{sc}$. Акумуляція $PrP^{sc}$ у клітинах ЦНС призводить до їх необоротної дегенерації й загибелі, через що пріонові хвороби характеризуються стовідсотковою летальністю.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 у клас "Деякі інфекційні та паразитрані хвороби", підклас "Вірусні інфекції ЦНС" під кодом A81 включено "Атипові вірусні інфекції ЦНС", серед яких вирізняють:

- A81.0 Хвороба Кройтцфельдта—Якоба
- A81.8 Інші атипові вірусні інфекції ЦНС, до яких рекомендують включати куру
- A81.9 Атипові вірусні інфекції ЦНС, неуточнені, до яких рекомендують включати всі інші пріонові хвороби

Як видно з цієї класифікації, фахівці продовжують вважати пріони атиповими вірусами, хоча це неправильно з огляду на те, що вони взагалі не містять нуклеїнових кислот.

*За етіологією* розрізняють три класичні форми пріонових губчастих енцефалопатій:

1. Спорадична форма — 85—90 % усіх випадків (спорадична й аміотрофічна форми хвороби Кройтцфельдта—Якоба).

2. Сімейна, або спадкова, форма — 10—15 % (спадкова форма хвороби Кройтцфельдта—Якоба, синдром Герстманна—Штройсслера—Шейнкера, фатальне сімейне безсоння).

3. Ятрогенна форма — відсоток таких випадків ще остаточно не встановлений (куру, ятрогенна форма і "новий варіант" хвороби Кройтцфельдта—Якоба).

У більшості випадків повільні інфекції виникають і розвиваються без температурної реакції організму. Усі підгострі трансмісивні губчасті енцефалопатії проявляються розладами ходи і координації рухів. Нерідко ці симптоми є найбільш ранніми, пізніше до них приєднуються геміпарези й паралічі. Усі форми пріонової енцефалопатії характеризуються різноманітною неврологічною і психічною симптоматикою. Передусім це:

- розлади чутливої сфери (амнезія різного ступеня, втрата й спотворення чутливості, порушення функцій органів чуття);
- ураження рухової сфери (атаксія, адинамія, атрофія м'язів, парези й паралічі);
- розлади психіки (втрата фахових навичок, депресія, сонливість, агресивність, зниження інтелекту аж до повного недоумства).

***Хвороба Кройтцфельдта—Якоба*** триває від кількох тижнів до 8 років (у середньому 6 міс.). Початок *спорадичної форми* цієї хвороби часто непомітний. Іноді хворі скаржаться на загальне нездужання, головний біль, запаморочення, емоційну лабільність, невпевнену ходу. Надалі швидко прогресують інтелектуально-мнестичні розлади, передусім амнезія, зниження уваги і втрата фахових навичок. Спочатку вони критично оцінюються хворими і бувають минущими. Проте невдовзі з'являється прогресивне зниження інтелекту, часом приєднуються неврологічні ознаки ураження мозочка і відділів мозку, які відповідають за зорову пам'ять. Зрідка спостерігають галюцинації або маревне мислення. До більш пізніх проявів належить виражена дизартрія (мовлення нагадує "салат зі слів"), швидкопрогресивна деменція й атаксія з міоклонією. Хворі стають німими і/або сліпнуть. Вони постійно перебувають у положенні лежачи, відмовляються від споживання їжі.

У разі *сімейної форми* хвороби найчастішими є мозочкові або зорові неврологічні прояви. Екстрапірамідна ригідність м'язів, міоклонія і тяжкі порушення на ЕЕГ виникають доволі пізно. Протягом року від початку захворювання помирає близько 90 % хворих.

Першою і найчастішою ознакою *ятрогенної форми* хвороби Кройтцфельдта—Якоба є деменція. Інкубаційний період скорочується до 10—30 міс. Якщо пріони потрапили в організм із периферії (наприклад, при введенні гормонів росту або гонадотропінів), інкубаційний період подовжується до 5 років і більше. Ці хворі страждають виняткова на мозочкову атаксію.

*"Новий варіант"* хвороби Кройтцфельдта—Якоба вважається атиповим, тому що для нього властиве помітне переважання атаксії над деменцією.

При вкрай рідкісній *аміотрофічній формі* також виникають ознаки зниження функції мотонейронів із центральним паралічем і атрофією м'язів.

Підгострий перебіг хвороби характеризується наявністю продромальних симптомів до початку захворювання із прогресивною деменцією та атаксією. Для проміжного типу перебігу властивий тривалий період розвитку вогнищевих або дифузних неврологічних ознак.

***Куру*** досить однорідна у своїх проявах, проходить три чіткі клінічні стадії. До виникнення типових симптомів хворих кілька місяців можуть турбувати початкові прояви у вигляді помірного головного болю і болю у суглобах. Першою справжньою ознакою куру є порушення ходи, настільки непомітне, що спочатку його помічають оточуючі, а не сам хворий. Воно швидко прогресує, змушуючи ходити з паличкою, характеризується неправильною постановою ніг і розладами координації рухів. Під час обстеження хворого в особливій діагностичної позі визначають специфічний для куру феномен чіпляння пальців ніг за опору для утримання рівноваги. З'являються тремтіння кінцівок, тулуба й голови, двоїння в очах і нерозбірливість мовлення; у дітей виникає косоокість. Хворі типово тримають руки разом, щоб зменшити їх тремтіння. Через 2—3 міс. тремтіння настільки посилюється, що напади його виникають із частотою 2—3 рази за 1 с, створюючи враження ознобу. Тремтіння зменшується тоді, коли людина сидить розслабившись або спить. Зазначені прояви виникають на тлі депресії. У середньому перша стадія триває близько 8 міс.

У II стадії хворі на куру вже не можуть ходити, але ще здатні самостійно сидіти. Через розлади рухової активності у них розвивається ожиріння, зумовлене надмірним апетитом. Паралічів немає, хоча м'язова сила слабшає. З'являються підвищена емоційна збудливість, надмірний і недоречний, дивний сміх, неконтрольований хворим, довго не проходить посмішка; іноді спостерігають шалені безпричинні веселощі. Це стало приводом того, що у 1950-х роках журналісти вигадали начебто тубільну назву хвороби — "смерть, яка регоче". Самі ж аборигени такої назви ніколи не давали, на їх мові "куру" означає "тремтіння від холоду чи страху". II стадія триває 2—3 міс.

У III стадії розвивається така м'язова слабкість, що хворі вже не можуть сидіти, самостійно їсти, утримувати природні відправлення, виникають пролежні. Іноді спостерігається недоумство. Триває ця стадія не більше ніж 2 міс. і завжди закінчується смертю приблизно через 1 рік від початку хвороби.

***Синдром Герстманна—Штройсслера—Шейнкера*** — дуже рідкісне сімейне захворювання, яке успадковується за автосомно-домінантним типом. Як правило, уражуються особи віком 40—50 років. Хвороба характеризується повільним прогресуванням мозочкової атаксії, розладами ковтання і фонації, прогресивною деменцією протягом 6—10 років, після чого настає смерть.

***Фатальне сімейне безсоння*** — також спадкова хвороба з автосомно-домінантним типом успадкування: якщо один із батьків має патологічний ген, то у дітей захворювання розвивається обов'язково. Хвороба має безліч проявів унаслідок дистрофічних змін таламуса: змінюються рівень АТ, ЧСС, гормональні ритми, підвищується температура тіла.

У I стадії хвороби, яка триває приблизно 4 міс., розвиваються безсоння і пов'язані з ним панічний страх і різноманітні фобії. У хворих пересихають рогівки очей через припинення вироблення сльозової рідини, знижуються больова чутливість і рефлекторна активність.

У наступні 4—5 міс. (II стадія) з'являються галюцинації, тривожне збудження й пітливість.

III стадія триває близько 3 міс. і характеризується безсонням. Хворі виглядають набагато старшими за свій вік, їхні вчинки дуже нестримані.

Термінальна стадія, яка може затягуватися до 6 міс., супроводжується деменцією, галюцинаціями і комою.

Здебільшого при всіх пріонових інфекціях хворі помирають від виснаження або приєднання пневмонії.

## ДІАГНОСТИКА

Рутинні параклінічні методи малоінформативні. Важливе діагностичне значення має МРТ, за допомогою якої виявляють гіперінтенсивні сигнали в корі великого мозку, основних ядрах і таламусі. Описано характерні зміни у вигляді хокейної ключки — збільшення інтенсивності сигналу в лушпинні й тілі хвостатого ядра. Також патогномонічним є симптом медових стільників — відповідне за картиною збільшення інтенсивності сигналу в таламусі. На ЕЕГ при хворобі Кройтцфельдта—Якоба виявляють трифазову активність; ранню пароксизмальну активність зазвичай діагностують через 12 тиж. і більше від дебюту спорадичної форми. Фокальну, білатеральну і генералізовану міоклонічну пароксизмальну активність реєструють у ході продромальної, початкової і термінальної стадій хвороби Кройтцфельдта—Якоба відповідно. Можуть виникати різні види періодичної пароксизмальної активності: двофазні або трифазні періодичні комплекси, що з'являються кожні 1—2 с; періодичні комплекси з мультифазною конфігурацією; періодичні поліспайкові розряди. ЕЕГ-патерн ("спалах-пригнічення") характерний для термінальної стадії захворювання з ознаками тяжкої атрофії кори великого мозку.

*Специфічна діагностика.* Одним із досить чутливих специфічних експрес-методів діагностики пріонових захворювань є біопсія лімфатичного вузла і фарбування матеріалу конго червоним з метою виявити амілоїдоз. За наявності амілоїдозу можна експериментально заразити мавп або мишей суспензією, яку готують із мозку чи лімфатичних вузлів, узятих у померлих людей або тварин. Із 4—14-го тижня захворювання пріони з'являються у спинному, головному мозку та інших органах.

Пріон можна виявити у біоптаті глоткового мигдалика, а також під час біопсії мозку з імуногістохімічним типуванням протеїнів. У результаті гістопатологічного дослідження ЦНС визначають спонгіоз із вакуолізацією нейронів, проліферацію астроцитів і глії без ознак запалення та демієлінізації, амілоїдні пріон-протеїнові бляшки.

У разі пріонасоційованого міозиту із включеннями гістологічно виявляють некротичну міопатію з наявністю вакуоль, які в заморожених зрізах містять спіралеподібні конгофільні нитки.

Для встановлення точного діагнозу пріонового захворювання людини потрібно виявити один із чотирьох додаткових критеріїв:

- наявність специфічних амілоїдних бляшок, спричинених пріонами (Pr-амілоїдних бляшок);
- здатність тканини, узятої у померлого, зумовити виникнення губчастої енцефалопатії у лабораторних тварин;
- наявність ізоформ пріон-протеїну Кройтцфельдта—Якоба;
- наявність патогенного мутованого гена PRNP.

У спинномозковій рідині хворих виявляють білок, який може слугувати діагностичним тестом губчастої енцефалопатії людини і тварин. Перспективним є тест зі стрептоміцином, який виявляє пріон у різних тканинах.

## ЛІКУВАННЯ

Ефективну етіотропну і патогенетичну терапію пріонових хвороб не розроблено. На ранніх стадіях використовують *симптоматичні засоби*, що коригують порушення поведінки, розлади сну і міоклонію (амфетаміни, барбітурати, антидепресанти, бензодіазепіни та інші нейролептики); на пізніх — підтримувальну терапію.

Є припущення, що препарати, які зв'язують і стабілізують структуру клітинної ізоформи пріону, можуть зменшувати експресію пріонів і затримувати початок хвороби. Ведеться пошук хімічних агентів, які б дестабілізували структуру патологічної ізоформи пріону. Хімічний вплив на ендоцитоз, екзоцитоз, внутрішньоклітинне транспортування і специфічне руйнування пріонів також можуть виявитися ефективними. Однак досі прогноз при повільних інфекціях завжди несприятливий.

## ПРОФІЛАКТИКА

Засобів специфічної профілактики не існує. Під час проведення інвазивних процедур хворим, а також у разі контакту з їхніми біологічними рідинами необхідно дотримуватися правил, передбачених при роботі з патогеном особливого ступеня небезпеки (як при ВІЛ-інфекції), використовуючи спеціальний захисний одяг (рукавички з металевим прошарком, маску, захисні окуляри, фартух). Це також стосується осіб, які контактують із потенційно можливими джерелами інфекційних пріонів і належать до груп ризику (хірурги, патоморфологи, ветеринари, працівники м'ясопереробної промисловості та ін.). Трупи померлих від пріонових хвороб необхідно піддавати кремації.

Найефективнішими для знезаражування забрудненого пріонами медичного інструментарію є такі методи:

1) автоклавування за температкри 134—138 °С протягом 18 хв (у разі неповного завантаження) або 132 °С протягом 60 хв (у випадку використання горизонтального автоклава);

2) оброблення натрію гідроксидом (віддаючи перевагу концентрації 1 моль/л і експозиції 60 хв при 20 °С);

3) оброблення натрію гідроксидом (бажано засобом, який містить 2 % розчин активного хлору, протягом 60 хв при 20 °С).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, обмежене використання лікарських засобів, виготовлених із тканин корів; припинене виробництво гормональних препаратів гіпофіза тваринного й людського походження, посилені вимоги до їх сертифікації (перевагу віддають генно-інженерним препаратам); уведено обмеження на трансплантацію твердої оболони головного мозку, рогівки; заборонено трансплантацію тканин і переливання крові та її препаратів, отриманих від осіб із деменцією.

При інфекційних амілоїдозах тварин надзвичайно важливе значення має епізоотологічний нагляд,

який включає недопущення завозу збудника з імпортованими інфікованими тваринами, натуральним м'ясом і навіть кулінарно обробленими м'ясними продуктами. Щоб обмежити поширення збудника серед тварин, необхідно якомога раніше виявити хворих і знищити (із невідкладною кремацією) не лише їх, а й усе стадо, в якому була хвора тварина. Категорично заборонено додавати в корм худобі білкові концентрати тваринного походження. Ще одним шляхом запобігання пріоновим хворобам може бути розведення домашніх тварин, генетично резистентних до пріонів.

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Пріонові хвороби — особлива група повільних інфекцій людини і тварин, спричинюваних специфічними патогенними білками, яка характеризується смертельним нейродегенеративним ураженням ЦНС, м'язової, лімфоїдної та, ймовірно, інших тканин.
- До пріонових хвороб людини нині належать куру, хвороба Кройтцфельдта—Якоба, синдром Герстманна—Штройсслера—Шейнкера, фатальна сімейна інсомнія (безсоння).
- Збудниками пріонових хвороб є патологічні ізоформи нормальних пріонів і змінені білкові молекули хазяїна, які не мають нуклеїнових кислот, але характеризуються патогенними властивостями. Відсутність у складі пріонів нуклеїнових кислот визначає їх виняткову стійкість у навколишньому середовищі — з усього живого пріони гинуть останніми.
- У більшості хворих патологічний пріон з'являється раптово — шляхом мутації власного нормального пріона. В інших випадках можливе екзогенне зараження від тварин, які є основним джерелом збудника (вівці, кози, корови, олені та інші копитні тварини, норки, коти тощо).
- Пріонові хвороби успадковуються за автосомно-домінантним типом, а також передаються аліментарним або ятрогенним шляхом. Хвора людина в побутових умовах не становить небезпеки для оточення, однак концентрація пріонів у її органах в інкубаційний період значна, і це створює небезпеку зараження реципієнтів від інфікованих, але ще не хворих донорів крові або внутрішніх органів.
- Загальною патогенетичною основою пріонових інфекцій є накопичення збудника в різних органах і тканинах зараженого організму задовго до перших клінічних проявів і тривала, іноді багаторічна, персистенція в тих органах, в яких не виявляють патогістологічних змін. Згодом відбувається проліферація клітин ЦНС, яка характеризується вираженим гліозом, патологічною проліферацією і гіпертрофією астроцитів, що й спричиняє вакуолізацію і загибель нейронів та розвиток губчастої енцефалопатії з наростанням нервової дегенерації.
- Розрізняють три класичні форми пріонових губчастих енцефалопатій: спорадичну (85—90 % усіх випадків), сімейну, або спадкову (10—15 %), ятрогенну (відсоток невідомий). Відповідно у людей розрізняють спорадичні (спорадична й атипова форми хвороби Кройтцфельдта—Якоба), спадкові (спадкова форма хвороби Кройтцфельдта—Якоба, синдром Герстманна—Штройсслера—Шейнкера, фатальне сімейне безсоння) і набуті пріонові хвороби (куру, ятрогенна форма і "новий варіант" хвороби Кройтцфельдта—Якоба).
- Усі форми пріонової енцефалопатії характеризуються різноманітною неврологічною і психічною симптоматикою. Передусім це розлади чутливої та рухової сфер, порушення психіки.
- Чутливим специфічним експрес-методом діагностики пріонових захворювань є біопсія лімфатичного вузла і фарбування матеріалу конго червоним з метою виявити амілоїдоз. За наявності амілоїдозу можна експериментально заразити мавп або мишей суспензією, яку готують із мозку чи лімфатичних вузлів, узятих у померлих людей або тварин. Із 4—14-го тижня захворювання пріони можна виявити у спинному, головному мозку та інших органах, у біоптаті глоткового мигдалика, а також під час біопсії мозку з імуногістохімічним типуванням протеїнів.
- Ефективну етіотропну і патогенетичну терапію пріонових хвороб не розроблено.

## ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Дайте визначення поняття "повільні інфекції". Які хвороби входять у цю групу?
2. Дайте визначення пріонових хвороб. Які нозологічні форми на сьогодні належать до цієї групи?
3. Схарактеризуйте збудників пріонових хвороб.
4. Назвіть основні епідеміологічні ознаки цих хвороб.
5. Опишіть патогенез пріонових хвороб.
6. Укажіть провідні клінічні ознаки пріонових хвороб.
7. Схарактеризуйте клінічні прояви різних форм хвороби Кройтцфельдта—Якоба.
8. За допомогою яких методів діагностують повільні інфекції?
9. Які перспективи лікування хворих на пріонові інфекції?
10. Назвіть методи профілактики пріонових хвороб у людини.

## ТЕСТИ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

**1. Яка хвороба не належить до повільних інфекцій?**

А. Куру

В. Хвороба Кройтцфельдта—Якоба

C. Сказ

D. Прогресивний краснуховий паненцефаліт

E. Черевний тиф

2. **Яка хвороба не входить у групу пріонових інфекцій?**

A. Куру

B. Фатальна сімейна інсомнія

C. Хвороба Кройтцфельдта – Якоба

D. Сказ

E. Синдром Герстманна – Штройсслера – Шейнкера

3. **Для збудників пріонових хвороб неправильним є таке твердження:**

A. Не мають нуклеїнових кислот

B. Мають РНК

C. Дуже стійкі у навколишньому середовищі

D. Можуть передаватися від заражених донорів до реципієнтів

E. Спричинюють нейродегенеративний процес

4. **Яку клінічну форму не виділяють у перебігу хвороби Кройтцфельдта – Якоба?**

A. Спадкову

B. Аміотрофічну

C. Епідемічну

D. Ятрогенну

E. Спорадичну

5. **Ген, який кодує пріоновий білок, входить до складу:**

A. Самого пріону

B. Клітин ЦНС хазяїна

C. Вірусу-сателіта

D. Бактерії-сателіта

E. Еритроцитів хазяїна

6. **Відомо, що пріонові хвороби:**

A. Успадковуються за автосомно-домінантним типом

B. Передаються аліментарним шляхом

C. Передаються ятрогенним шляхом

D. Передаються через плаценту

E. Передаються трансмісивно

7. **Хвора людина є джерелом збудника при:**

A. Скрепі

B. Вісну

C. Сказі

D. Хворобі Кройтцфельдта – Якоба

E. Хворобі Лайма

8. **Патогістологічні зміни при пріонових інфекціях передусім проявляються:**

A. Запаленням

B. Дегенерацією

C. Фіброзом

D. Набряком

E. Тромбозом

9. **Для більшості форм пріонової енцефалопатії властивий розвиток:**

A. Атаксії

B. Менінгіту

C. Арахноїдиту

D. Енцефаліту

E. Абсцесів мозку

10. **Для діагностики пріонових хвороб використовують:**

A. Біопсію глоткового мигдалика з імуногістохімічним типуванням протеїнів

B. Бактеріологічний посів спинномозкової рідини

C. Виділення вірусу зі слизової оболонки горла

D. Мікроскопію крові

E. УЗД

## ЕТАЛОНИ ВІДПОВІДЕЙ

**1** – E; **2** – D; **3** – B; **4** – C; **5** – B; **6** – E; **7** – D; **8** – B; **9** – A; **10** – A.

# СИНДРОМ ТРИВАЛОЇ ГАРЯЧКИ НЕВІДОМОГО ПОХОДЖЕННЯ

Синдром тривалої гарячки невідомого походження — патологічний стан, основним проявом якого є гарячка вище 38,3 °С (багаторазове підвищення температури тіла) протягом 3 тиж. і довше, причина якої невідома.

Гарячка — це захисно-пристосувальна реакція організму, що виникає у відповідь на дію патогенних подразників і полягає в перебудові терморегуляції на підтримання вищого, ніж у нормі, рівня температури тіла. При тривалій гарячці інфекційного походження екзогенні пірогени внаслідок активації лейкоцитів макрофагами індукують синтез ендогенних пірогенів, які опосередковано через гіпоталамус стимулюють вироблення простагландину Е1 і цАМФ. Відбувається перебудова центру терморегуляції, у результаті якої зростає теплопродукція та знижується тепловіддача. Збільшення теплопродукції досягається за рахунок посилення метаболічних процесів і скорочувального (м'язового) термогенезу. Одночасно звужуються кровоносні судини шкіри й підшкірної жирової клітковини, зменшується швидкість периферичного судинного кровотоку, що призводить до зниження тепловіддачі. Встановлюється новий, вищий рівень температурного гомеостазу, що зумовлює підвищення температури тіла.

Гарячка може бути як інфекційного, так і неінфекційного походження. Захисна роль гарячки полягає в активації обмінних процесів, підвищенні адаптаційних функцій нервової, ендокринної, імунної систем (посилюється продукування адреналіну й катехоламінів, антитіл, інтерферонів, стимулюється фагоцитарна активність), підвищенні антитоксичних властивостей печінки, посиленні ниркового кровотоку (певною мірою видільний імунітет).

При неінфекційних хворобах гарячка зумовлена асептичним запаленням, що пов'язане з механічним, хімічним, фізичним ушкодженням тканин (некроз, крововилив, розпад пухлин), автоімунними й обмінними розладами. Гарячка незапального походження може бути центрального (дефекти розвитку й набуті ушкодження ЦНС), психогенного (невроз, психічні розлади, емоційне напруження) і рефлекторного генезу (больовий синдром при сечо-, жовчнокам'яній хворобі); виникати при патології ендокринної системи (гіпертироз, феохромоцитома); при перегріванні.

## АЛГОРИТМ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ

- встановити характер і тип гарячки (висота, тривалість, форма температурної кривої);
- виявити всі можливі клінічні симптоми, що супроводжують гарячку;
- ретельно вивчити епідеміологічний анамнез, включаючи поїздки за кордон у країни, неблагополучні щодо тих або інших інфекційних хвороб;
- провести необхідне лабораторне дослідження за загальноклінічним стандартом (аналіз периферичної крові, сечі, біохімічне дослідження крові); при гарячці невідомого походження тривалістю понад 5 днів обов'язковим є бактеріологічне дослідження крові на стерильність не менше ніж 3 рази протягом 1-ї доби перебування в стаціонарі;
- виключити туберкульоз легень та його позалегеневі форми, паразитарні хвороби (малярію, вісцеральний лейшманіоз), ВІЛ-інфекцію;
- виявити можливу вогнищеву інфекцію.

## ПРИНЦИПИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Хворим із синдромом тривалої гарячки невідомого походження етіотропну терапію не призначають. Зниження температури тіла в дорослих проводять у разі її підвищення понад 38,5 °С і при поганій індивідуальній переносимості.

# СЕПСИС

Сепсис (англ. *sepsis*) — дисфункція органів, яка загрожує життю, унаслідок дизрегуляції реакцій макроорганізму на інфекцію. Дисфункцію оцінюють за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). За своєю суттю сепсис — це особлива форма відповіді організму на інфекційний патоген.

Натепер у світі діагностують близько 20 млн випадків сепсису, у високотехнологічних країнах (наприклад, США) — 750 тис. випадків на рік, а смертність від нього становить майже 47 %. Значно зросла

роль грампозитивного та грибкового сепсису; щорічно поширеність захворювання збільшується на 10–15 %. Це зумовлено поліпшенням діагностики сепсису, виживаності хворих, широким застосуванням інвазивних методик, збільшенням кількості імуноскомпрометованих осіб, старінням населення. У відділенні інтенсивної терапії 60–65 % сепсису становлять ускладнення госпітальних інфекцій; основними причинами летальності в цих відділеннях є сепсис (20–35 %) і септичний шок (40–60 %).

У 2002 р. почав свою діяльність рух *Surviving Sepsis Campaign*, мета якого – розроблення й оновлення рекомендацій щодо лікування сепсису і септичного шоку. Останній перегляд рекомендацій відбувся у 2016 р., коли було сформульовано основні визначення та підходи до лікування. У наведеному вище новому визначенні наголошується негомеостатичний характер реакції макроорганізму на інфекцію, відсутні посилання на синдром системної запальної відповіді (ССЗВ).

## ЕТІОЛОГІЯ

Сепсис можуть спричинювати різні бактерії, грибки, віруси (представники герпесвірусів), найпростіші (генералізована форма токсоплазмозу). Для розвитку сепсису необхідне первинне вогнище, з якого відбувається генералізація процесу. Найпоширенішими первинними вогнищами інфекції, що призводить до сепсису, є легені, органи черевної порожнини і сечові шляхи. Як правило, 50 % усіх випадків сепсису починаються з ураження легень. Проблему пошуку первинного вогнища інфекції повністю не вирішено, тому що в 1/3–1/2 випадків сепсису воно залишається невиявленим. Серед збудників сепсису домінують бактерії; на грибковий сепсис припадає до 5 % випадків тяжкого сепсису і септичного шоку. Раніше найчастішою причиною сепсису були грамнегативні бактерії, а протягом останніх десятиліть такими стали грампозитивні бактерії, переважно стафілококи. Однак і грамнегативні бактерії, такі як синьогнійна, кишкова палички, є частими збудниками нозокоміальних інфекцій, а отже, і сепсису.

## ПАТОГЕНЕЗ

Сепсис розвивається внаслідок взаємодії прозапальних та компенсаторних процесів, а також багатьох інших чинників й усі вони мають прогностичне значення: імунна, ССС, нервова і сечова системи, печінка, гормональна й метаболічна системи, система згортання крові.

Це складна взаємодія трьох провідних чинників: збудника, первинного вогнища і реактивності організму, а саме: швидка активація про- й протизапального процесів на тлі виражених змін у неімунних системах – ССС, ЦНС, вегетативній нервовій, гормональній та ін. Розвиток сепсису визначається не стільки властивостями збудника, скільки станом первинного вогнища та реактивності організму, тобто стан макроорганізму має провідне значення. Провокувальні чинники переважно характеризують резистентність організму:

- незбалансоване харчування, авітаміноз;
- достатні кровопостачання та лімфовідтік від первинного вогнища для утворення вторинних метастатичних вогнищ в інших органах;
- опромінення, стреси, уживання імунодепресантів, ГКС, цитостатиків.

Основна причина розвитку сепсису – спотворений каскад-комплекс імунозапальних реакцій, який визначається нині як SIRS (англ. *Systemic inflammatory response syndrome*), або ССЗВ. Це системна реакція організму у відповідь на проникнення інфекційного агента, обширну травму, некроз тканин або тяжкі опіки, яка розвивається за однаковими механізмами; вона є пристосувальною функцією і спрямована на знищення агента, що спричинив запалення, та відновлення ушкоджених тканин.

Запуск цього каскаду відбувається внаслідок дії ендотоксину грамнегативних бактерій або таких компонентів клітинної стінки грампозитивних бактерій, як пептидоглікани, тейхоєві кислоти, стафілококовий протеїн А, стрептококовий протеїн М, глікокалікс тощо. При звичайному запальному процесі ССЗВ визначає легкий чи тяжкий перебіг захворювання, тоді як при сепсисі набуває гіперергічного характеру внаслідок значного переважання прозапальних медіаторів над протизапальними. Особливе місце серед медіаторів запалення мають цитокіни, які контролюють процеси реалізації імунної та запальної реактивності.

Перетворення звичайного інфекційного процесу на септичний проходить у три етапи.

*Етап 1.* **Локальна продукція медіаторів запалення, у тому числі цитокінів.**

Це результат взаємодії мікроорганізму й макроорганізму; ендотоксин індукує секрецію цитокінів клітинами макроорганізму.

Цитокіни спочатку діють у вогнищі запалення та лімфоїдних органах, запускаючи при цьому низку захисних реакцій: вони беруть участь у процесах загоєння ран, зменшення травматичного ушкодження, захисту клітин організму від патогенних агентів.

*Етап 2.* **Вивільнення медіаторів запалення у системний кровотік.**

Навіть незначна кількість медіаторів запалення здатна активувати тромбоцити, макрофаги/моноцити, нейтрофіли, лімфоцити, що призводить до виділення ними цитокінів та інших медіаторів запалення. Одночасно з активацією прозапальних цитокінів відбувається пригнічення системи каскадного протеолізу плазми крові та синтезу протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13). Ендотеліоцити у великій кількості синтезують білки теплового шоку (БТШ), а також цитокіни та інші запальні медіатори. БТШ складаються переважно з різних інгібіторних білків, які здатні ініціювати процес продукування цитокінів, тобто утворюється ще одне порочне коло: активована прозапальними цитокінами ендотеліальна клітина секретує БТШ, які, у свою чергу, посилюють продукцію прозапальних цитокінів. Подальше прогресування запалення визначається рівнем дисбалансу прозапальних реакцій та імунної відповіді.

*Етап 3.* **Генералізація запальної реакції.**

Описане вище порочне коло спричинює генералізовану активацію ендотелію, що вважається провідним патогенетичним чинником розвитку ССЗВ.

Деструктивні ефекти цитокінів та інших медіаторів, які домінують, призводять до підвищення проникності й порушення функції ендотелію капілярів, ДВЗ-синдрому, утворення вторинних вогнищ системного запалення, розвитку поліорганної дисфункції. Прозапальні цитокіни у свою чергу стимулюють NO-синтетазу і синтез NO. Надмірне накопичення NO спричинює вазодилатацію, посилення проникності судинної стінки для макромолекул, інтерстиційний набряк, розлади мікроциркуляції, які відіграють основну роль у насиченні тканин киснем. Тканинна гіпоксія спричинює ішемію органів і систем. У процесі виникнення ішемії підвищується транслокація ендотоксину через кишкову стінку, відбуваються чергове посилення продукції цитокінів, лейкостаз, гіперактивація гранулоцитів, активація системи комплементу, повторне ушкодження ендотелію, що спричинює розвиток поліорганної дисфункції, прогресування ДВЗ-синдрому, які часто призводять до необоротної поліорганної недостатності — синдрому поліорганної недостатності (СПОН). Наслідком дисфункції печінки, нирок, кишок є нові чинники ушкодження: проміжні й кінцеві продукти нормального обміну в патологічних концентраціях (лактат, сечовина, креатинін, білірубін), компоненти регуляторних систем (калікреїн-кінінової, згортання крові, перекисного окиснення ліпідів), продукти спотвореного обміну речовин (альдегіди, кетони, вищі спирти), речовини кишкового походження (індол, скатол тощо).

Патоморфологічні зміни при сепсисі різноманітні. Іноді, при вираженій клінічній симптоматиці, патологоанатомічні ознаки несуттєві, особливо в разі блискавичного перебігу. Типовими є крововиливи в органах і системах (крововиливи в надниркові залози — синдром Уотергауса—Фрідеріксена), часте виникнення тромбозів вен, значно збільшена в'яла селезінка, з розрізу якої отримують рясний зішкрібок пульпи. У серці, нирках та печінці переважають дистрофічні зміни різного ступеня вираженості; у легенях — виражений набряк, вогнища бронхопневмонії. Речовина мозку, м'яка мозкова оболона набряклі й повнокровні. При сепсисі з гнійними метастазами можливе ураження мозку, легень, нирок тощо.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

У МКХ-10 сепсис класифікують за етіологічним чинником — стафілококовий, стрептококовий тощо.

Натепер *за клінічним перебігом* міжнародна медична спільнота виокремлює:

- сепсис;
- септичний шок.

Розрізняють також акушерсько-гінекологічний, хірургічний, отогенний, опіковий, одонтогенний, шкірний, криптогенний сепсис.

За тривалістю захворювання виділяють блискавичний сепсис, коли несприятливі наслідки настають у перші 2—3 дні захворювання; гострий сепсис — генералізація запального процесу стає необоротною за 3—7 днів; підгострий сепсис — триває до 3 міс.

***Сепсис***, на відміну від інших інфекційних хвороб, має вкрай тяжкий ациклічний перебіг із високою летальністю в перші 2 доби. Починається гостро, температура тіла підвищується до 39,5—40 °С, з'являються головний біль, артралгії, міалгії, нудота, виражена загальна слабкість, яка прогресивно наростає. На шкірі може виникати рясний геморагічний висип, на слизових оболонках — крововиливи, кровотечі; знижується АТ, до кінця 1-го тижня збільшуються печінка та селезінка і розвивається СПОН. Отже, клінічна картина сепсису складається з інтоксикаційного синдрому та можливих проявів первинного вогнища, а згодом — і вторинних вогнищ інфекції. Чи не найважливішою характеристикою є нестабільність гарячки; частіше спостерігають її раптове підвищення один або кілька разів на добу. Температурна крива може бути ремітивною або гектичною, із різко вираженим ознобом, що змінюється відчуттям жару й пітливості. Тривалість гарячки залежить від тривалості захворювання.

Подальшим етапом розвитку є поява ознак органно-системної дисфункції; вона свідчить про поширення інфекційно-запальної реакції за межі первинного вогнища із залученням у патологічний процес органів-мішеней. Це визначає прогноз захворювання і тактику подальшого лікування. Сепсис проявляється недостатністю хоча б одного органа. Органну дисфункцію оцінюють за шкалою SOFA (2 бали і більше), що асоціюється із підвищенням внутрішньолікарняної летальності понад 10 %.

За підозри на інфекцію і високу ймовірність тривалого перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, а також внутрішньолікарняної летальності стан хворого можна швидко оцінити біля ліжка за допомогою шкали qSOFA (quick SOFA — швидка SOFA):

- порушення свідомості;
- артеріальна гіпотензія ≤ 100 мм рт. ст.;
- частота дихання ≥ 22 за 1 хв.

Спричинена сепсисом дисфункція того чи іншого органа може бути прихованою, тому потрібно контролювати можливість виникнення її за наявності інфекційного процесу. І навпаки, нерозпізнаний інфекційний процес може стати причиною розвитку нової дисфункції органа. Клінічний та біологічний фенотип сепсису може змінюватися під впливом попередніх гострих захворювань, тривалого перебігу супутньої патології, медикаментозного лікування та інтервенційних втручань. Специфічні інфекції можуть призвести до розвитку локальної органної дисфункції без порушення системної відповіді макроорганізму.

Робочою групою визнано, що сепсис — це синдром без прийнятних натепер критеріїв для проведення стандартного діагностичного тесту; немає жодного методу, який би давав змогу виміряти перемінні критерії визначення сепсису та септичного шоку. Це суттєвий недолік існуючих зараз визначень.

На відміну від інфекції, при сепсисі наявні порушення ССЗВ та наростаюча поліорганна дисфункція.

***Септичний шок*** — тяжкий сепсис з артеріальною гіпотензією, яка не зникає після інфузійної терапії і потребує призначення катехоламінів. Це різновид сепсису, в основі якого лежать виражені розлади мікроциркуляції, патологічні зміни в клітинах та порушення метаболізму, достатньо глибокі, щоб

значно підвищити летальність (понад 40 %). Септичний шок діагностують у випадку, коли на тлі сепсису:

- зберігається артеріальна гіпотензія, яка потребує введення вазопресорів для досягнення середнього АТ ≥ 65 мм рт. ст.;
- рівень лактату перевищує 2 ммоль/л при адекватній інфузійній терапії; гіперлактатемія є критерієм тяжкості захворювання і прогнозує високу летальність.

До типових ознак септичного шоку належать гарячка, яка поступово знижується, тахікардія, задишка. Часто першим симптомом може бути сплутаність свідомості, поява олігурії (діурез менше ніж 0,5 мл/кг за 1 год). Органна недостатність зумовлює виникнення додаткових симптомів. У цьому стані навіть інтенсивна інфузійна терапія не здатна підтримати АТ вище критичного рівня, потрібне постійне введення вазопресорних препаратів.

## ДІАГНОСТИКА

Виявлення збудника сепсису передбачає виділення його з крові. ***Бактеріємія — це дуже важливий, але не обов'язковий симптом сепсису.***

Основним методом *специфічної діагностики* є бактеріологічний, спрямований на ідентифікацію збудника.

*Показання до проведення бактеріологічного дослідження крові:*

- тривала гарячка;
- озноб;
- лейкоцитоз;
- ознаки СПОН за шкалою SOFA (схема 2).

*Діагностичні критерії:*

- **серцево-судинна система**: систолічний АТ < 25—30 % від норми протягом більше ніж 60 хв на тлі корекції гіповолемії; необхідність уведення кардіотонічних препаратів;
- **дихальна система**: респіраторний індекс $PaO_2/FiO_2 \leq 250$, або наявність двобічних інфільтратів на рентгенограмі, або необхідність проведення ШВЛ, або дисфункція двох чи більше систем;
- **гепатобіліарна система**: білірубін > 20 мкмоль/л протягом 2 днів або підвищення активності амінотрансфераз у 2 рази і більше від норми;
- **система згортання крові**: кількість тромбоцитів < 100 тис., або її зменшення на 50 % від найвищого значення за останні 3 дні; активований частковий тромбопластичний час (АЧТЧ) та протромбіновий час більше норми у 1,5 раза і вище;
- **сечова система**: зменшення сечовиділення до менше ніж 1 мл/кг за 1 год щонайменше протягом 8 год, або менше ніж 0,5 мл/кг за 1 год протягом понад 120 хв при адекватній волемічній підтримці, або рівень креатиніну крові вищий від норми в 2 рази;
- **метаболізм**: про дисфункцію свідчить pH < 7,3, BE ≥ 5,0 мекв/л;
- **ЦНС**: оцінка за шкалою Глазго 14 балів і більше.

Оцінювання за шкалою SOFA здійснюють 1 раз на добу. Інфекція плюс 2 бали і більше за цією шкалою (вище за вихідні значення) є критеріями сепсису в пацієнтів, які перебувають у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Важливо пам'ятати, що шкалу SOFA не застосовують у дітей віком до 12 років.

| I. Індекс оксигенації | |
|---|---|
| — > 400 мм рт. ст. | = 0 |
| — 300—399 мм рт. ст. | = 1 |
| — 200—299 мм рт. ст. | = 2 |
| — 100—199 мм рт. ст. | = 3 |
| — < 100 мм рт. ст. | = 4 |

| II. Рівень загального білірубіну крові | |
|---|---|
| — < 20 мкмоль/л | = 0 |
| — 20—32 мкмоль/л | = 1 |
| — 33—101 мкмоль/л | = 2 |
| — 101—204 мкмоль/л | = 3 |
| — < 204 мкмоль/л | = 4 |

| IV. Рівень креатиніну крові | |
|---|---|
| — < 100 ммоль/л | = 0 |
| — 100—170 ммоль/л | = 1 |
| — 171—299 ммоль/л | = 2 |
| — 300—400 ммоль/л | = 3 |
| — > 400 ммоль/л | = 4 |
| добовий діурез | |
| — 200—499 мл | = 3 |
| — < 200 мл | = 4 |

| III. Кількість тромбоцитів | |
|---|---|
| — > 150 000 /мл | = 0 |
| — 100 000—149 999/л | = 1 |
| — 50 000—99 999/л | = 2 |
| — 20 000—49 999/л | = 3 |
| — < 20 000/л | = 4 |

| V. Функціональний стан ЦНС (згідно зі шкалою Глазго; GCRS) | |
|---|---|
| — хворий контактний, адекватний, ало- й автопсихічна орієнтація не порушені, критика збережена (GCRS — 14—15) | = 0 |
| — пригнічення або збудження ЦНС зі збереженням ало- й автопсихічної орієнтації, критика збережена (GCRS — 11—13) | = 1 |
| — пригнічення або збудження ЦНС із порушенням ало- й автопсихічної орієнтації, критика порушена (GCRS — 8—10) | = 2 |
| — кома II—III ступеня (GCRS — 6—8) | = 3 |
| — глибока кома (GCRS — 3—5) | = 4 |

**Схема 2. Критерії шкали SOFA**

*Параметри синдрому поліорганної недостатності:*
- артеріальна гіпоксемія ($PaO_2/FiO_2$ < 300);
- гостра олігурія;
- рівень креатиніну > 2,0 мг/дл;
- порушення коагуляції (міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) > 1,5; АЧТЧ > 60 с);
- тромбоцитопенія < 100 ·$10^9$/л;
- гіпербілірубінемія (загальний білірубін > 35 ммоль/л);
- недостатня перфузія тканин (лактат > 2,5 ммоль/л);
- розлади гемодинаміки (систолічний АТ < 90 мм рт. ст., середній АТ < 70 мм рт. ст.).

Також для діагностики сепсису інформативним є визначення рівня прокальцитоніну в крові, однак згідно із сучасними уявленнями, цей показник не відповідає рівню золотого стандарту і має оцінюватися разом з іншими критеріями сепсису. Його концентрація підвищується через 2–3 год від початку хвороби і перевищує 2 нг/мл. У дітей при генералізованій бактерійній інфекції концентрація прокальцитоніну в середньому становить 29,7 нг/мл, при локальному запальному процесі – 0,1–4,9 нг/мл, при вірусній інфекції – 0–1,5 нг/мл.

## ЛІКУВАННЯ

Госпіталізація обов'язкова, терапія має бути комплексною.

Насамперед необхідно провести санацію первинного вогнища інфекції, призначити адекватну антибактерійну терапію та інтенсивну патогенетичну терапію з метою усунення органної дисфункції.

*Етіотропну терапію* слід розпочинати якомога раніше. Важливо щонайшвидше визначити можливий збудник і, відповідно до цього, застосовувати адекватну високодозову терапію, яка має створювати достатню концентрацію в первинному й септичних вогнищах. Окрім виявлення збудника потрібно визначити його чутливості до антибактерійних препаратів, що дає змогу скорегувати етіотропну терапію в разі потреби.

Велике значення має з'ясування умов виникнення сепсису (госпітальний, позагоспітальний), що потребує призначення певних груп препаратів. Можливе застосування імунотерапії у вигляді специфічного та нормального людського імуноглобуліну.

*Патогенетична терапія* сепсису передбачає корекцію КОС і розладів мікроциркуляції, лікування і профілактику ДВЗ-синдрому. Дуже важливим напрямом лікування є респіраторна підтримка, показання до якої визначають за шкалою SOFA. Для інфузійної терапії в рамках цілеспрямованої інтенсивної терапії майже з однаковим результатом застосовують кристалоїдні та колоїдні інфузійні розчини. Слід мати на увазі, що для адекватної корекції венозного повернення і рівня переднавантаження потрібні значно більші (у 2–4 рази) об'єми кристалоїдів, ніж колоїдів, що зумовлено особливостями розподілу розчинів між різними секторами. Крім того, інфузія кристалоїдів більше асоціюється із ризиком набряку тканин, а їх гемодинамічний ефект менш тривалий, ніж колоїдів. Водночас кристалоїди не впливають на коагуляційний потенціал і не зумовлюють анафілактоїдних реакцій. У зв'язку із цим якісний склад інфузійної терапії має визначатися індивідуально для кожного пацієнта з урахуванням ступеня гіповолемії, фази ДВЗ-синдрому, наявності периферичних набряків, рівня альбуміну крові, тяжкості гострого ушкодження легень.

Останніми роками доведено, що додавання гідрокортизону в дозі 240–300 мг на добу протягом 5–7 днів у комплексне лікування септичного шоку пришвидшує стабілізацію гемодинаміки, дає змогу відмінити судинні препарати і знизити летальність хворих із супутньою відносною недостатністю надниркових залоз. Разом із тим необґрунтоване емпіричне призначення (за відсутності септичного шоку та/або ознак недостатності кори надниркових залоз на тлі сепсису) преднізолону й дексаметазону є недоцільним.

Також застосовують методи екстракорпоральної детоксикації – гемосорбцію, плазмаферез та деякі інші методи.

## ПРОФІЛАКТИКА

Основним заходом є своєчасне і правильне лікування гнійно-запальних вогнищ, що можуть слугувати первинним вогнищем для розвитку сепсису. Важливу роль у цьому відіграє санітарно-освітня робота, у ході якої роз'яснюють ризики самолікування і необхідність раннього звернення по медичну допомогу при незначних травмах стоп та кистей, запальних процесах різної локалізації (панариції, фурункули тощо). Велике профілактичне значення має рання хірургічна обробка випадкових ран. Певна роль у профілактиці сепсису належить і своєчасній санації вогнищ хронічної інфекції (хронічний тонзиліт, отит, синусит, каріес зубів тощо).

## ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

- Сепсис – це дисфункція органів, яка загрожує життю, унаслідок дизрегуляції реакцій макроорганізму на інфекцію. Сепсис має ациклічний перебіг, супроводжується синдромом тривалої гарячки й ознаками поліорганної недостатності.
- Визначення концентрації прокальцитоніну не відповідає рівню золотого стандарту для діагностики сепсису.
- Сепсис часто ускладнюється розвитком ІТШ, гострою недостатністю надниркових залоз, ДВЗ-синдромом, ГРДС, ГНН.
- Лікування сепсису має бути комплексним: антибактерійна, дезінтоксикаційна (у тому числі екстракоропоральна) терапія, корекція тромбогеморагічних розладів та артеріальної гіпотензії, нутритивна і респіраторна підтримка.

# БІОЛОГІЧНА НЕБЕЗПЕКА І РІВНІ БІОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ

Інфекційні хвороби становлять небезпеку не лише для окремо взятої людини, тому боротьба з ними потребує колективних дій залежно від рівня небезпеки.

Одним із важливих наслідків холерних епідемій був розвиток служби санітарної і демографічної статистики, що дало змогу в майбутньому більш правильно оцінювати заходи в галузі суспільної охорони здоров'я й боротьби з інфекціями. До моменту поширення холери в Європі майже всі країни мали досить розвинену карантинну службу в основних морських портах, а також на сухопутних кордонах. Таким чином, пандемії холери та інших інфекційних захворювань створили передумови для вироблення міжнародних законодавств з цього питання (Міжнародна санітарна рада в Константинополі (1839—1914), Тегерані (1867—1914), Танжері (1792—1914).

Необхідність міжнародного співробітництва для вирішення загальних проблем медицини й охорони здоров'я сприяла створенню механізмів його координації в межах ВООЗ. Так, у 1951 р. IV Всесвітня асамблея охорони здоров'я (ВАОЗ) розглянула й прийняла перші Міжнародні санітарні правила; згодом у них було внесено істотні корективи.

У 1969 р. XXII сесія ВАОЗ прийняла нові Міжнародні медико-санітарні правила (ММСП), що вступили в силу з 1 січня 1974 р. У ці правила включено холеру (у тому числі спричинену вібріоном Ель-Тор), натуральну віспу (у тому числі аластрім — variola minor (легка форма натуральної віспи), чуму, жовту гарячку, висипний і поворотний тифи; ці захворювання до 1971 р. позначали як "карантинні хвороби". У 1973 р. із ММСП було виключено тифи як менш небезпечні, ніж інші карантинні хвороби, а в 1981 р. — натуральна віспа як перше захворювання, переможене глобальною вакцинацією людства. Нині їх визначають як "хвороби, які підпадають під регуляцію ММСП".

На початку 1990-х років знову реєструють поширення низки добре відомих епідемічних хвороб: холери (деякі регіони Південної Америки), чуми (Індія). Також з'являються нові інфекційні захворювання, наприклад гарячка Ебола. У зв'язку із цим, а також із розвитком міжнародної торгівлі, збільшенням міграції й міжнародних сполучень, загрозою біотероризму на 48-й сесії ВАОЗ у 1995 р. було запропоновано перегляд ММСП.

У травні 2001 р. ВАОЗ прийняла резолюцію WHA54.14 "Глобальна безпека в питаннях охорони здоров'я: попередження про епідемії і заходи реагування", в якій ВООЗ пропонувалося забезпечити своїм державам-членам підтримку в зміцненні їхнього потенціалу для виявлення й швидкого реагування на ті загрози для здоров'я населення, які пов'язані з інфекційними хворобами і надзвичайними ситуаціями. 23 травня 2005 р. 58-я сесія ВАОЗ прийняла нові ММСП, які вступили в силу 15 червня 2007 р. Виконувати правила зобов'язалися 194 держави.

ММСП — міжнародний договір (міжнародний закон), що встановлює глобальні правила в галузі суспільної охорони здоров'я з метою посилити медико-санітарну безпеку на національному, регіональному й міжнародному рівнях. Вони є обов'язковими для 194 країн світу, включаючи всі держави — члени ВООЗ. Їхньою метою є сприяння міжнародному співтовариству в запобіганні і прийнятті відповідних заходів у разі виникнення критичної небезпеки для здоров'я осіб, які потенційно можуть перетинати кордони й загрожувати людям в усьому світі. Нова редакція ММСП, прийнята в 2005 р., передбачає зовсім новий міжнародний правовий режим, спрямований на посилення захисту здоров'я населення від небезпек міжнародного значення (включаючи біологічні, хімічну і ядерну загрозу). Ці правила створюють нову основу для співробітництва у випадку надзвичайних ситуацій, що загрожують здоров'ю населення в міжнародному масштабі. Правила також вимагають від держав забезпечити можливість відстеження небезпечних ситуацій і вживання відповідних заходів із допомогою і за підтримки ВООЗ, європейських або американських Центрів з контролю захворюваності.

Згідно з новою редакцією ММСП (2005), усі країни — члени ВООЗ відповідно до розробленого алгоритму повинні повідомляти про появу на їх території потенційно небезпечних захворювань у таких випадках:

1. Випадок захворювання перерахованими нижче хворобами є незвичайним і неочікуваним та може суттєво вплинути на здоров'я населення, отже, підлягає сповіщенню: віспа; поліомієліт, спричинений поліовірусом дикого типу; грип, зумовлений новим підтипом вірусу; ТГРС.
2. Будь-який випадок у галузі суспільної охорони здоров'я, що має потенційне міжнародне значення, включаючи події з невідомими причинами або джерелами та події за участю інших подій або хвороб, крім тих, що указані у п. 1 і п. 3.
3. Будь-яка подія за участю перерахованих нижче хвороб завжди має зумовлювати до використання алгоритму, так як вони продемонстрували здатність суттєво впливати на здоров'я населення і швидко поширюватися в міжнародних масштабах:

- холера;
- легенева чума;
- жовта гарячка;
- вірусна геморагічна гарячка (Ебола, Ласса, Марбург);
- гарячка Західного Нілу;
- інші хвороби, які спричиняють особливу національну та регіонарну стурбованість, наприклад, гарячка денге, гарячка Ріфт—Валлі й менінгококова хвороба.

За критеріями ММСП спалах коронавірусної хвороби 2019 було оголошено надзвичайною ситуацією, що має міжнародне значення, 30 січня 2020 р.

Відповідно до нової редакції ММСП (2005) країни — члени ВООЗ зобов'язані вчасно виявляти події, що становлять небезпеку для здоров'я в міжнародному масштабі й сприяти ефективному усуненню загрози. У зв'язку із цим у ММСП (2005) істотно змінилися кілька принципових положень:

1. Об'єктами епідеміологічного нагляду стають *події*, а не підтверджені випадки того або іншого інфекційного захворювання.

2. Країни — члени ВООЗ більше не мають монополії на надання епідеміологічної інформації. Відтепер ВООЗ може використовувати різні джерела, у тому числі засоби масової інформації та неурядові ресурси. Так, глобальна мережа оповіщення про спалахи захворювань і заходи реагування (GOARN — Global Outbreak Alert and Response Network) одержує інформацію як із державних, так і недержавних джерел. При цьому координуючим органом залишається ВООЗ.

3. Право вирішувати, в яких випадках необхідно застосовувати повною мірою ММСП, також не належить виняткова країнам — членам ВООЗ. Навіть якщо країна заперечує яку-небудь подію на своїй території, ВООЗ має право рекомендувати застосування відповідних заходів для мінімізації збитків й запобігання міжнародному поширенню небезпечного інфекційного захворювання.

4. Установлено чіткі обов'язки країн — членів ВООЗ щодо вдосконалювання структури епідеміологічного нагляду.

Таким чином, на сьогодні основним джерелом інформації про спалахи інфекційних захворювань слугують засоби електронного зв'язку та Інтернет, а не офіційні зведення міністерств охорони здоров'я різних країн. За період із січня 2001 р. по жовтень 2004 р. 61 % первинних повідомлень у ВООЗ про спалахи інфекційних хвороб надходили з неофіційних електронних джерел.

Багато країн бажають приховувати проблеми, пов'язані зі спалахами захворювань, насамперед через побоювання негативних наслідків для економіки країни через зниження туристичних або торговельних контактів. З іншого боку, обмеження інформованості міжнародних інстанцій може мати значно тяжчі наслідки через некоординовані дії і відсутність допомоги з боку ВООЗ. Тому нині міжнародна мережа інформації в галузі суспільної охорони здоров'я (GHPIN — Global Public Health Intelligence Network) — високочутлива комп'ютерна програма, яка є партнером GOARN і регулярно переглядає мережу Інтернет по заданих ключових словах на різних мовах з метою виявити повідомлення про спалахи інфекційних захворювань на території різних держав. Отриману інформацію аналізують фахівці ВООЗ, за необхідності вживають відповідних заходів.

У Європі також існують системи з контролю за інфекційною захворюваністю, основними з яких є Європейська комісія і Центр з профілактики і контролю захворювань.

Поняття "біологічна небезпека" означає, що "інфекційний агент (або частина його) становить потенційну небезпеку для здорової людини, тварини та/або рослини внаслідок прямого впливу — зараження або непрямого впливу через руйнування навколишнього середовища".

Рівні біологічної безпеки (з 1 по 4) встановлено CDC і національними інститутами охорони здоров'я (National Institutes of Health) США. Ці рівні присвоюють для позначення біологічної небезпеки залежно від агентів, які використовують у роботі, та діяльності самої лабораторії.

## Рівень біологічної безпеки 1

Правила роботи згідно з технікою безпеки, обладнання та приміщення лабораторії придатні для роботи з відомими штамами мікроорганізмів. Лабораторія не обов'язково має бути ізольована від приміщень усієї будівлі. Робота може проводитися на звичайному лабораторному столі для стандартних мікробіологічних процедур. Спеціальне захисне обладнання не потрібне і/або не використовується. Персонал лабораторії проходить звичайне навчання техніці безпеки і перебуває під керівництвом начальника лабораторії, що має досвід роботи в стандартній мікробіологічної лабораторії. Бокси біологічної безпеки під час роботи із зазначеними штамами мікроорганізмів не обов'язкові.

Приклади мікроорганізмів цього рівня біологічні безпеки: Bacillus subtilis, Naegleria gruberi, E. coli.

## Рівень біологічної безпеки 2

Правила роботи згідно з технікою безпеки, обладнання та приміщення лабораторії придатні для роботи із широким спектром відомих мікроорганізмів, що належать до груп помірного ризику та здатні спричинювати захворювання людини середнього ступеня тяжкості. Основні відмінності від рівня біологічної безпеки 1 такі:

- персонал лабораторії проходить спеціальне навчання щодо роботи з патогенними мікроорганізмами під керівництвом досвідчених фахівців;
- під час проведення досліджень доступ до лабораторії обмежений;
- рекомендується обережне поводження з гострими предметами;
- необхідні особливі заходи безпеки при маніпуляціях, у ході яких можуть утворюватися аерозолі та/або бризки. Рекомендується використання фізичних бар'єрів захисту. Настійно *рекомендується* проводити роботу в боксах біологічної безпеки I і II класу.

Приклади мікроорганізмів цього рівня біологічної безпеки та захворювання, які вони спричиняють: Measles virus (кір), Salmonellae (сальмонельози), Toxoplasma spp. (токсоплазмоз), HBV (ВГВ).

## Рівень біологічної безпеки 3

Правила роботи згідно з технікою безпеки, обладнання та приміщення лабораторії придатні для роботи з місцевими та екзотичними мікроорганізмами, що передаються повітряно-краплинним шляхом і можуть зумовлювати тяжкі захворювання з можливим летальним наслідком. Особливу увагу слід приділяти захисту персоналу (первинний і вторинний бар'єри), а також суспільства та навколишнього середовища.

*Обов'язкова вимога*: проведення робіт у боксах біологічної безпеки I і II класу.

Приклади мікроорганізмів цього рівня біологічної безпеки та захворювання, які вони спричиняють: M. tuberculosis (туберкульоз), St. louis encephalitis virus (кліщовий енцефаліт Сент-Луїс), Coxiella burnetii (Ку-гарячка), Bacillus anthracis (сибірка).

## Рівень біологічної безпеки 4

Правила роботи згідно з технікою безпеки, обладнання та приміщення лабораторії придатні для роботи з небезпечними та екзотичними штамами мікроорганізмів, що становлять високий ризик для здоров'я і життя людини. Захворювання передаються повітряно-краплинним або невідомими шляхами і не піддаються лікуванню; вакцини та лікарські препарати відсутні. Персонал лабораторії проходить спеціальне і ретельне навчання з техніки безпеки щодо роботи з особливо небезпечними мікроорганізмами і перебуває під керівництвом фахівця, який має такий досвід. Вхід у лабораторію суворо обмежений. Лабораторія розташовується в окремому будинку або повністю ізольованій частині будівлі. Встановлені спеціальні правила проведення робіт у лабораторії. Наявність боксу біологічної безпеки III класу *суворо обов'язкова*.

Приклади мікроорганізмів цього рівня біологічної безпеки та захворювання, що вони спричиняють: Ebolaviruses (гарячка Ебола), Sin Nombre virus (ханта-вірусний кардіопульмональний синдром), Rift Valley Fever Virus (гарячка Ріфт – Валлі).

## Бокси біологічної безпеки

Термін "бокси біологічної безпеки" означає спеціальне обладнання, оснащене HEPA-фільтром (фільтрами) і призначене для захисту оператора або одночасного захисту оператора та продукту від речовин, що становлять біологічну небезпеку. Цей термін може бути застосований тільки до того обладнання, яке відповідає встановленим вимогам для I, II або III класу, що регламентують конструкцію, швидкість і розподіл потоків повітря, системи витяжки. HEPA-фільтри довгострокового очищення – основний компонент боксу біологічної безпеки. Це разові фільтри, виготовлені із борсилікатного мікроволоконного скла, яке складено в пачку тонкими листами завтовшки з папір.

Бокси біологічної безпеки I класу мають простішу конструкцію. У ході проведених мікробіологічних робіт усередині робочого простору боксу утворюється аерозоль, що містить потенційно небезпечні агенти. Цей аерозоль захоплюється потоком повітря, що надходить у робочу зону боксу та проходить через спеціальну систему фільтрування. Такі бокси не захищають від забруднення зовнішнім повітрям продукт, з яким проводиться робота в боксі.

На відміну від боксів біологічної безпеки I класу, вхідний потік у боксах біологічної безпеки II класу не відразу надходить у робочу зону, а йде в ґрати витяжної системи, розташовані поруч з оператором. У такий спосіб відбувається запобігання впливу зовнішнього повітря, тобто ці бокси захищають як довкілля, так і оператора від можливого зараження небезпечним агентом.

Бокси біологічної безпеки III класу забезпечують абсолютний рівень безпеки, який не може бути досягнутий ні в боксах I класу, ні в боксах II класу. Усі бокси біологічної безпеки III класу зазвичай мають суцільний каркас і абсолютно герметичну конструкцію. Робота в боксі III класу здійснюється за допомогою герметичних рукавичок, вбудованих у передню панель боксу. У боксі III класу обов'язково підтримується знижений тиск, що є додатковою гарантією безпечної роботи.

# ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНІ ІНФЕКЦІЇ

За визначенням ВООЗ, *внутрішньолікарняна інфекція* (син.: нозокоміальна, госпітальна) — це будь-яке клінічно розпізнане інфекційне захворювання, яке розвивається у пацієнтів у результаті його звернення до лікарні по медичну допомогу або перебування в ній, а також будь-яке інфекційне захворювання співробітника лікарні, що виникло внаслідок його роботи в цьому закладі, незалежно від часу появи симптомів (після або під час перебування в лікарні). Це інфекції, що виникають у госпіталізованих пацієнтів після 48 год лікування у стаціонарі за умови відсутності ознак хвороби на момент госпіталізації і якщо пацієнти не перебували в інкубаційному періоді.

Для внутрішньолікарняних інфекцій характерні такі особливості епідеміології: своєрідність механізмів і факторів передачі, особливості перебігу інфекційного процесу. Важливу роль в їх виникненні, підтриманні й поширенні відіграє персонал лікувально-профілактичних закладів. Ці інфекції погано піддаються терапії внаслідок антибіотикорезистентності.

До внутрішньолікарняних інфекцій не належать:

1. Випадки госпіталізації хворого в інкубаційний період.
2. Інфекції, що є закономірним розвитком основного захворювання.
3. Випадки внутрішньоутробної інфекції та інфікування новонародженого під час проходження через пологові шляхи (вертикальний механізм зараження).

За оцінками CDC, у США щорічно реєструють близько 1,7 млрд випадків внутрішньолікарняних інфекцій і 99 тис. смертей. Спричиняються вони багатьма мікроорганізмами, але 2/3 із них становить грамнегативна мікрофлора.

## ЕТІОЛОГІЯ

Нині відомо понад 200 агентів, які можуть бути причиною внутрішньолікарняних інфекцій. У доантибіотичну еру цими збудниками переважно були стрептококи й анаероби. Після широкого застосування антибіотикотерапії основними збудниками внутрішньолікарняних інфекцій стали умовно-патогенні штами Staphylococcus aureus, S. epidermidis, S. saprophiticus, E. coli, Enterococcus faecalis, E. durans, Klebsiella spp., Proteus mirabilis, Providencia spp., Acinetobacter, Citobacter, Serratia marcescens.

Їх виникнення також може бути пов'язане з поширенням збудників ротавірусної, цитомегаловірусної інфекції, кампілобактера, вірусів гепатиту B, C і D, а також ВІЛ, грибкових і паразитарних збудників.

Збудники внутрішньолікарняних інфекцій постійно мутують, у лікувальних відділеннях відбувається їх природний відбір з утворенням ще стійкіших до антибіотиків, так званих госпітальних штамів.

*Госпітальні штами* — це мікроорганізми, що генетично змінилися в результаті циркуляції у лікувальних закладах через мутації або перенесення плазмід, унаслідок чого вони набувають нових властивостей, які допомагають їм вижити у стаціонарних умовах. Провідними ознаками таких штамів є їх полірезистентність як до антибіотиків, так і до дезінфекційних засобів. На початку 2011 р. ВООЗ повідомила про появу полірезистентного штаму E. coli до карбапенемів та інших β-лактамів, зумовлену наявністю ензиму NDM1 (New Delhi metallo-β-lactamase). Ці штами були чутливі лише до тигецикліну та колістину.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом внутрішньолікарняних інфекцій найчастіше є медичний персонал, носії збудника, хворі з гострою або хронічною інфекцією (у тому числі рановою), дуже рідко — відвідувачі стаціонарів.

Механізми передачі інфекції — повітряно-краплинний, фекально-оральний, контактний і гемоконтактний. Провідними шляхами зараження в умовах стаціонарів є контактно-побутовий, повітряно-краплинний і повітряно-пиловий. Факторами передачі слугують повітряні аерозолі, пил, вода, продукти харчування, обладнання й медичні інструменти. Можлива гемоконтактна передача, особливо для вірусних гепатитів B, C і D.

Найчастіше чинниками, що сприяють розвитку внутрішньолікарняних інфекцій, є наявність невиявлених носіїв патогенних мікроорганізмів серед медичного персоналу і пацієнтів, задавнені вогнища гнійно-септичної інфекції, наявність пацієнтів із тяжкими порушеннями імунітету, недотримання медичним персоналом правил асептики й антисептики, особистої гігієни, перевантаження лікувальних закладів та їх недостатнє забезпечення дезінфекційними засобами, застаріле обладнання та ін.

До груп ризику виникнення внутрішньолікарняних інфекцій належать хворі без постійного місця проживання, пацієнти із тривалими інфекційними захворюваннями, хворі з імунодефіцитними станами, а також медичний персонал.

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Клінічні прояви внутрішньолікарняних інфекцій залежать від локалізації процесу, кількості та вірулентності мікроорганізмів, що їх спричинили. Загалом клінічна картина часто буває стертою або атиповою. Перші симптоми зазвичай розвиваються раптово, найчастіше підвищується температура тіла. Дуже часто виникають множинні ураження органів за типом сепсису (нозокоміальний сальмонельоз, метицилінрезистентні стафілококові ураження тощо).

## ДІАГНОСТИКА

Найважливішим методом підтвердження діагнозу є отримання позитивних результатів дослідження крові на наявність того чи іншого збудника.

Узяття крові слід здійснювати у всіх випадках госпітальної гарячки, за винятком:

- першого епізоду гарячки в післяопераційний період;
- упевненості в тому, що це медикаментозна гарячка;
- клінічних ознак тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок.

У більшості випадків кров беруть протягом 2 днів поспіль й одразу відправляють у лабораторію. Слід пам'ятати, що взяття крові для бактеріологічного дослідження ніколи не можна здійснювати через постійний катетер. Руки персоналу мають бути закриті стерильними рукавичками. Шкіру в місці венепункції знезаражують спочатку етиловим спиртом, потім спиртовим розчином йоду або йодоформу. Експозиція (тривалість контакту знезаражувальної речовини зі шкірою) становить не менше 1 хв.

Об'єм крові в пробі — один із найважливіших чинників, що визначають результат дослідження. Рекомендується кожний раз брати не менше ніж 20—30 мл крові, хоча її об'єм, який використовують для дослідження, як правило, не перевищує 5 мл. Загалом потрібно не менше ніж 2—3 бактеріологічних дослідження, залежно від вогнища інфекції.

При отриманні позитивного результату бактеріологічного дослідження найважливішим є визначення чутливості до антибактерійних препаратів.

За підозри на внутрішньолікарняну інфекцію, спричинену вірусними або паразитарними агентами, проводять відповідні дослідження.

## ЛІКУВАННЯ

Ефективність стартової терапії — це важливий чинник, від якого залежить прогноз життя пацієнта. Натепер у лікування бактерійних внутрішньолікарняних інфекцій використовують так звану деескалаційну терапію. Її суть полягає в тому, що для стартової емпіричної терапії, яку починають відразу після встановлення діагнозу, призначають комбінацію протимікробних засобів, що діють на всіх можливих збудників інфекції. Наприклад, карбапенем або цефепім поєднують із ванкоміцином (плюс флуконазол) залежно від комбінації ймовірних збудників. Поняття "резервний антибіотик" при лікуванні внутрішньолікарняних інфекцій відсутнє. Після отримання результатів мікробіологічного дослідження і клінічного оцінювання ефективності лікування через 48—72 год можлива корекція терапії згідно з відповідними рекомендаціями.

## ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика включає оптимізацію епідеміологічного нагляду, підвищення ефективності дезінфекційних і стерилізаційних заходів, дотримання госпітальної гігієни тощо.

# МЕДИЦИНА ПОДОРОЖЕЙ І ТРОПІЧНА МЕДИЦИНА

Нині близько 2 млрд осіб щорічно здійснюють подорожі з метою туризму, гуманітарної місії, глобалізації виробництва або міграції у пошуках роботи. Завдяки цьому значно підвищується ризик розвитку різних несприятливих наслідків у разі інфікування мікроорганізмами, травматизму тощо.

Усе це сприяло швидкому розвитку в галузі охорони здоров'я підрозділу "*Медицина подорожей і хвороб мандрівників*". Натепер медицина подорожей — це динамічна міждисциплінарна спеціальність, яка насамперед охоплює аспекти інфекційних хвороб, тропічної медицини, медицини пустель, проблем вакцинації та охорони здоров'я. Отже, ким би не була та особа, яка здійснює подорож, і з якою місією не подорожувала б вона за межі свого постійного місця проживання, розуміння динаміки пересування і ризику, що з ним пов'язаний у різних країнах, дасть змогу звести до мінімуму можливий негативний вплив на здоров'я і буде сприяти максимальному задоволенню та успіху в запланованих справах.

Медицина подорожей потребує дуже хороших знань у галузі інфекційних хвороб, епідеміології, вакцинології та ін. Незважаючи на те що на сьогодні CDC і ВООЗ закладають основи тих або інших уявлень у галузі медицини загалом, кілька груп фахівців зробили перші кроки у розробленні навчальних програм з метою кращого визначення ролі медицини подорожей та її місця у суспільній охороні здоров'я як вузької спеціальності й створили ISTM та ASTMH. Формування таких груп унеможливило відкритий діалог і поліпшення знань щодо медицини подорожей. Окрім цього нещодавно було створено мережу дозорного епідеміологічного нагляду спеціально для оцінювання тенденцій захворюваності серед мандрівників — Trop Net Europ і Geo Sentine. Вони можуть заздалегідь повідомити про можливий ризик тієї або іншої подорожі й надати додаткову інформацію в разі будь-якого захворювання, що виникло після повернення, для оптимізації діагностичного та лікувального процесу. За таких особливих обставин лікарі повинні знати, що шукати і де знайти інформацію про екзотичні хвороби, які виходять за рамки їх повсякденної практики.

Діарея мандрівників є найпоширенішою та найнесприятливішою для здоров'я людини. Вона може бути досить тривалою, болючою і виснажливою. За даними CDC, 20—50 % міжнародних туристів (близько 10 млн осіб) страждають на діарею мандрівників уже в 1-й тиждень подорожі, але вона може розвинутися впродовж усього періоду перебування у певних країнах і навіть після повернення додому. Значна частка випадків діареї мандрівників припадає на країни Латинської Америки, Африки, Близького Сходу та Азії. До групи високого ризику належать особи молодого віку, пацієнти з ослабленим імунітетом, запальними захворюваннями кишок або цукровим діабетом, а також особи, які вживають антациди чи $H_2$-блокатори рецепторів гістаміну. Основною причиною діареї мандрівників є інфекційні агенти, найпоширенішим збудником — ентеротоксигенна кишкова паличка. Природний перебіг характеризується одужанням протягом 1-го тижня в 90 % випадків, у 10 % — протягом місяця. Антибіотики не рекомендують призначати для профілактики діареї мандрівників. У разі її виникнення (випорожнення 3 рази на добу і більше з домішками слизу й крові, супроводжуються болем у животі) показана антибактерійна терапія протягом 3—5 днів.

Мандрівники повинні за кілька місяців до від'їзду з'ясувати, які медичні ризики пов'язані з їх конкретним маршрутом, включаючи необхідність проведення щеплень, неспецифічні профілактичні заходи, спалахи хвороб, наявні в тій чи іншій країні, а також політичну ситуацію в країні та можливості медичних ресурсів. Для осіб із несприятливим акушерсько-гінекологічним і стоматологічним анамнезом рекомендований ретельний огляд відповідними спеціалістами, особливо в разі ймовірної тривалої подорожі до країн, що розвиваються. Також необхідно отримати інформацію про очікуваний маршрут, умови проживання (у тому числі міська або сільська місцевість), стан свого здоров'я і препарати першої необхідності, що мають бути у власній аптечці.

При обговоренні питання вакцинації потрібно враховувати регіон подорожі, що планується. CDC виокремлює три категорії вакцинації: рутинну, рекомендовану, обов'язкову. **Рутинна вакцинація** включає щеплення, які проводять для підтримання нормального стану здоров'я; зазвичай вони входять у календар щеплень тієї або іншої країни. **Рекомендована вакцинація** враховує низку чинників, включаючи подорожі особливого напрямку залежно від сезону, попереднього щеплення, віку, стану здоров'я тощо. Загалом ці щеплення рекомендують з метою захистити туристів від хвороб в інших частинах світу і не допустити ввезення інфекційних захворювань через міжнародні кордони. **Обов'язкову вакцинацію**, згідно з ММСП, необхідно проводити проти жовтої гарячки в разі поїздок у деякі країни Африки (на південь від Сахари) і тропічної зони Південної Америки. Окрім того, від паломників, які подорожують під час хаджу, уряд Саудівської Аравії вимагає

проведення щеплення проти менінгококової інфекції та наявності міжнародного сертифікату про це.

Окремим підрозділом медицини подорожей є *медицина подорожей круїзних суден і морської медицини (Cruise Ship & Maritime Medicine)*. На круїзних кораблях концентруються жителі різних країн світу і в таких умовах різноманітні захворювання (кишкові, вірусні — грип, кір, краснуха, Норволк-вірус) можуть швидко поширюватися від людини до людини. Якщо ж судно заходить у порт для висадки пасажирів, існує можливість інфікування їх різними екзотичними захворюваннями, характерними для цього регіону.

Більшість таких інфекційних хвороб можуть передаватися до появи перших клінічних симптомів (тобто ще в інкубаційний період), що підвищує небезпеку їх поширення. Якщо додати до цього той факт, що круїзні судна зазвичай недостатньо вкомплектовані й оснащені (відповідно до сучасних вимог), запас лікарських засобів на них мінімальний, відсутність лабораторної служби немає, стає зрозумілим унікальність надання медичної допомоги в таких умовах. Натепер у штаті більшості круїзних суден повинен бути корабельний лікар із певним досвідом надання невідкладної медичної допомоги; вони мають бути оснащені малими лабораторіями й обладнанням для надання медичної допомоги хворим, які перебувають у критичному стані.

Таким чином, період глобальних змін, що відбуваються на Землі (кліматичних, міграційних, технічних та ін.), потребує нових підходів до оцінювання тих чи інших медичних ризиків, з якими може зіткнутися будь-яка людина. Одним із таких напрямів розвитку медичної галузі є *медицина подорожей*, яка набуває значного поширення і визнання.

*Тропічна медицина* — це розділ медицини, який вивчає широке коло захворювань, що мають нерівномірне поширення у всьому світі й становлять значні труднощі для контролю в тропічних і субтропічних регіонах. Однак частина інфекційних і паразитарних хвороб, класифікованих як "тропічні хвороби", є ендемічними і для країн, розташованих у помірній або навіть холодній кліматичній зоні: малярія, нематодози, або, наприклад, Lagochilascaris minor — нематода, що паразитує в кишках диких котів і леопардів у Центральній і Південній Америці, личинки якої спричиняють лагохіласкаридоз у людини. Багато із цих захворювань перебувають під контролем або навіть ліквідовані в розвинених країнах унаслідок поліпшення санітарно-гігієнічних умов життя і харчування. Оскільки клімат не є провідною причиною ендемічності цих захворювань у тропічних регіонах, усе частіше з'являються пропозиції перейменування цього розділу медицини в "географічну медицину" або "медицину третього світу".

# СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ


*Бруцеллез.* Современные подходы к терапии : пособие для врачей / под ред. А.А. Шульдякова, М.Г. Романцова. — Саратов; СПб, 2006. — 28 с.

*Возианова Ж.И.* Инфекционные и паразитарные болезни : в 3 т. / Ж.И. Возианова. — К. : Здоровье, 2000—2002.

*Глобальная* программа ВОЗ по борьбе против малярии // WHO, 2010 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/malaria/about_us/ru/index.html

*Голубовская О.А.* Малярия : монография / О.А. Голубовская, А.В. Шкурба, Л.А. Колос. — К. : ВСИ «Медицина», 2015. — 288 с.

*Епідеміологічні* особливості та клінічні прояви висипнотифозної інфекції в Україні (1981—2000 рр.) / М.Д. Климчук, Л.С. Некрасова, В.М. Світа та ін. // Інфекційні хвороби. — 2003. — № 2. — С. 11—14.

*Загальна* епідеміологія : навч. посіб. для студентів вищих мед. навч. закладів IV рівня акредитації / Н.О. Виноград, З.П. Василишин, Л.П. Козак, Т.А. Романенко. — К. : Медицина, 2010. — 176 с.

*Імунопрофілактика* в практиці сімейного лікаря : навч. посіб. / А.П. Подаваленко, Т.О. Чумаченко, В.І. Задорожна, І.С. Кратенко. — Харків : Фоліо, 2008. — 220 с.

*Імунопрофілактика* інфекційних хвороб і організація її проведення / І.П. Колеснікова, М.М. Марченко, Г.А. Мохорт та ін. — К., 2008. — 135 с.

*Інфекційні* хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / за ред. М.А. Андрейчина. — Тернопіль : ТДМУ, 2007 — 500 с.

*Качество* противомалярийных препаратов // WHO, 2010 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/malaria/diagnosis_treatment/quality/ru/index.html

*Клініко-епідеміологічна* характеристика марсельської (середземноморської кліщової) пропасниці в Автономній Республіці Крим / М.Д. Климчук, Б.М. Леженцев, І.Ю. Андрухів та ін. // Лікарська справа (Врачебное дело). — 2002. — № 7. — С. 76—80.

*Клінічний* протокол надання медичної допомоги хворим на гарячку невідомого походження : Наказ МОЗ України № 626 від 8.10.2007 // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2008. — № 1. — С. 56—57.

*Крамарєв С.О.* Інфекції та імунопрофілактика / С.О. Крамарєв, О.В. Виговська, Л.В. Закордонець, А.А. Воронов // Сучасні інфекції. — 2009. — № 3—4. — С. 12—17.

*Наказ* МОЗ України № 59 від 22.12.2003 «Про удосконалення лабораторної діагностики рикетсіозів».

*Наказ* МОЗ України № 48 від 03.02.2006 р. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості і обігу медичних імунологічних препаратів».

*Необходимы* срочные действия для сохранения эффективности противомалярийных препаратов [Електронний ресурс] / WHO, 2010. — Режим доступу : http://www.who.int/malaria/diagnosis_treatment/resistance/ru/index.html

*Паразитарные* болезни человека (протозоозы и гельминтозы) : руководство для врачей / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — СПб : ООО «Издательство Фолиант», 2008. — 592 с.

*Парсонз П.Э.* Секреты неотложной помощи / П.Э. Парсонз, Дж.П. Винер-Крониш; пер. с англ. — М. : МЕДпресс-информ, 2006. — 640 с.

*Проблема* волинської гарячки в Україні / М.Д. Климчук., І.І. Курганова, С.Ю. Люблінський, М.С. Кіцара // Інфекційні хвороби. — 1999. — № 2. — С. 15—16.

*Тиц Норберт У.* Клиническое руководство по лабораторным тестам / У. Тиц Норберт ; пер. с англ. — М. : ЮНИМЕД-пресс, 2003. — 960 с.

*Хайтович А.Б.* Природные очаги инфекций на территории Украины [Електронний ресурс] / А.Б. Хайтович, И.С. Коваленко // ArcRev. — 2006. — N 4 (39). — Режим доступу: http://www.dataplus.ru/ARCREV/Number_39/11_ukr.html

*Anderson E.J.* Rotavirus infection in adults / E.J. Anderson, S.G. Weber // Lancet Infect. Dis. — 2004. — N 4. — P. 91—99.

*Arash M. Saemi.* Dermatologic Manifestations of Viral Hemorrhagic Fevers [Електронний ресурс] / Arash M. Saemi, Eiman N. Anvari, Nili N. Alai. — Режим доступу : http://emedicine.medscape.com/article/1134475-overview

*Bhimma R.* Hemorrhagic Fever With Renal Failure Syndrome [Електронний ресурс] / R. Bhimma, V.K. Sairam, L. Travis. — Режим доступу : http://emedicine.medscape.com/article/ 982142-overview#

*Biosafety* in Microbiology and Biomedical Laboratories // U.S. Department of Health and Human Services, HHS publication (CDC) 99—8395. — 4th ed., April 1999. — P. 11—14.

*Borrelia* burgdorferi sensu lato : Taxonomic, Epidemiological, and Clinical Implications / G. Wang, A.P. van Dam, I. Schwartz, J. Dankert // Clin. Microbiol. Rev. — 1999. — Vol. 12, N 4. — P. 633—653.

*Borrelia :* Molecular Biology, Host Interaction and Pathogenesis / ed. by D.S. Samuels, J.D. Radolf. — Caister Acad. Press, 2010.

*Botulism.* Fact sheet Reviewed. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs270/en/

*Campylobacter.* Fact sheet Reviewed. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs255/en/

*Cholera.* Fact sheet Updated. December 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/

*Clinical* Infectious Disease / ed. by D. Schlossberg. — Cambridge University Press, 2015. — 1496 p.

*Clinical* Infectious Disease-2017 (The Clinical Medicine Series) / Kindle Edition. — Pacific Primary Care Software PC, 2014. — 2033 p.

*Consolidated* guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. — Second edition. — WHO, 2016. — 380 p.

*Crimean-Congo* haemorrhagic fever. Fact sheet. January 2013 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs208/en/

*Cunha B.A.* West Nile Encephalitis [Електронний ресурс] / B.A. Cunha. — Режим доступу : http://emedicine.medscape.com/article/234009-overview

*Davidson's* Principles and Practice of Medicine / B. Walker, N.R. Colledge, S. Ralston et al. — 22rd ed. — Churchill Livingstone : Elsevier, 2014. — P. 293—411, 921—989.

*Diarrhoeal* disease. Fact sheet Updated. May 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/

*E. coli.* Fact sheet Reviewed. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs125/en/

*Ebola* virus disease. Fact sheet Updated. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en/

*Echinococcosis.* Fact. sheet Updated. March 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs377/en/

*Essentials* of Clinical Infectious Diseases / ed. by W.F. Wright. — Second edition. — Demos Medical, 2018. — 450 p.

*Foodborne* trematodiases. Fact sheet Updated. April 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs368/en/

*Gompf S.G.* Arenaviruses [Електронний ресурс] / S.G. Gompf, K.M Smith, U. Choe. — Режим доступу : http://emedicine.medscape.com/article/212356-overview

*Guidelines* on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. — Second edition. — WHO, 2016. — 84 p.

*Harrison's* Infectious Diseases, 3/E (Harrison's Specialty) / ed. by D.L. Kasper, A.S. Fauci, Ed. McGraw-Hill. — 3rd ed. — Medical, 2016. — 1328 p.

*Hemorrhagic* Fever with Renal Syndrome (HFRS) [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.cdc.gov/hantavirus/hfrs/index.html#

*Hepatitis A.* Fact sheet Reviewed. July 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/

*Hepatitis B.* Fact sheet Reviewed. July 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/

*Hepatitis C.* Fact sheet. Updated. October 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/

*Hepatitis D.* Fact sheet Reviewed. July 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/en/

*Hepatitis E.* Fact sheet Updated. July 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/

*Herchline T.E.* Malaria / T.E. Herchline, R.Q. Simon; ed. by M.S. Bronze // Drugs & Diseases. Infectious Diseases. Updated: Sep 19, 2017. Medscape [Електронний ресурс]. — Режим доступу : https://emedicine.medscape.com/article/221134-overview

*Herpes* simplex virus. Fact sheet Updated. January 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/en/

*HIV/AIDS* Fact sheet Updated. November 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/

*Hospital* Infection Control Guidelines : Principles and Practice [Print Replica] / ed. by S. Sanjeev, G.S. Kumar, K.S. Jaypee. — Brothers Medical Publishers Ltd., 2012. — 220 p.

*Hunter's* Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease [E-Book] / ed. by A.J. Magill, G.T. Strickland, J.H. Maguire, E.T Ryan, T.S. Saunders. — 9th ed. — 2012. — 1214 p.

*ICD*-10 Version : 2010 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/

*Infectious* Diseases A Clinical Short Course 3/E (In Thirty Days Series) / ed. by F.S. Southwick, Ed. McGraw-Hill. — 3rd ed. — Medical, 2013. — 480 p.

*Infectious* Diseases [E-Book] / Ed. by J. Cohen, W.G. Powderly, S.M. Opal. — 4th ed. — Elsevier, 2016. — 2016 p.

*Infectious* Diseases in Critical Care Medicine (Infectious Disease and Therapy) / ed. by B.A. Cunha. — 3rd ed. — CRC Press, 2009. — 576 p.

*Influenza* (Avian and other zoonotic). Fact sheet Reviewed. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/

*Influenza* (Seasonal). Fact sheet Reviewed. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/

*International* travel and health [Електронний ресурс] / WHO, 2010. — Режим доступу : http://www.who.int/ith/en/

*Laboratory* Diagnosis of Infectious Diseases : Essentials of Diagnostic Microbiology / ed. by P.G. Engelkirk, J. Duben-Engelkirk. — 1st ed. — Lippincott Williams & Wilkins, 2012. — 754 p.

*Lassa* fever. Fact sheet Reviewed. July 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs179/en/

*Legionellosis.* Fact sheet Updated. November 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs285/en/

*Leishmaniasis.* Fact sheet Updated. March 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/

*Lymphatic* filariasis. Fact sheet Updated. October 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://

www.who.int/mediacentre/factsheets/fs102/en/ John O. Meyerhoff, Jonathan A. Edlow, Dirk M. Elston, Tarun Madappa, Christen M. Mowad, Robert A. Schwartz, Florian P. Thomas, Richard P. Vinson, Suyung Wu. — Режим доступу : http://emedicine.medscape.com/article/330178-overview

*Malaria.* Fact sheet Updated. April 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/

*Manchanda V.* Meningococcal disease: History, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, antimicrobial susceptibility and prevention / V. Manchanda, S. Gupta, P. Bhalla // Indian J. Med. Microbiol. — 2006. — Vol. 24 (Is. 1). — P. 7—19.

*Mandell,* Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [E-Book]. — 7th ed. — Churchill Livingstone, 2009. — 4207 p.

*Marburg* virus disease. Fact sheet Updated. October 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_marburg/en/

*Measles.* Fact sheet Reviewed. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/

*Meningococcal* meningitis. Fact sheet Reviewed. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/

*Mims'* Pathogenesis of Infectious Disease / ed. by A.A. Nash, R.G. Dalziel, J.R. Fitzgerald. — 6th ed. — Academic Press, 2015. — 364 p.

*Modern* Infectious Disease Epidemiology / ed. by J. Giesecke. — 3rd ed. — CRC Press, 2017. — 246 p.

*Other* Tick-borne Spotted Fever Rickettsial Infections [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.cdc.gov/otherspottedfever/

*Oxford* Handbook of Infectious Diseases and Microbiology (Oxford Medical Handbooks) / ed. by E. Тцгцк, E. Moran, F. Cooke. — 2nd ed. — OUP Oxford, 2016. — 8273 p.

*Parasitic* Diseases / Ed. by D. Despommier, D. Griffin, R. Gwadz, P. Hotez, Ch. Knirsch. Parasites Without Borders. — 6th Edition. — Inc. NY, 2017. — 610 p.

*Pathology* of Infectious Diseases : A Volume in the Series / ed. by G.W. Procop, B.P. Saunders // Foundations in Diagnostic Pathology. — 1st ed. —2014. — 728 p.

Pigott D.C. Viral Hemorrhagic Fevers [Електронний ресурс] / D.C Pigott. — Режим доступу : http://emedicine.medscape.com/article/830594-overview

*Plague.* Fact sheet Updated. October 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs267/en/

*Poliomyelitis.* Fact sheet Updated. March 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs114/en/

*Prevention* of rotavirus disease : guidelines for use of rotavirus vaccine // Am. Ac. Pediat., Commit. Infect. Dis. Pediat. — 2007. — P. 119, 171—182.

*Principles* and Practice of Travel Medicine / ed. by J.N. Zuckerman. — 2nd ed. — Wiley-Blackwell, 2012. — 676 p.

*Rabies.* Fact Sheet Updated. September 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/en/

*Recommended* selection criteria for procurement of malaria rapid diagnostic tests // WHO, 2018. — 17 p. [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/malaria/publications/atoz/rdt_selection_criteria/en/

*Rickettsial* Infection [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://emedicine.medscape.com/article/231374-overview

*Rubella.* Fact sheet Reviewed. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/en/

*Salmonella* (non-typhoidal). Fact sheet Reviewed. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/

*State* of the World's Vaccines and Immunization. — WHO, 2008. — 97 p.

*Taeniasis*/cysticercosis. Fact sheet Updated. March 2017 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs376/en/

*Typhoid.* Fact sheet. January 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/typhoid/en/

*Typhus* / J.F. Okulicz, M.S. Rasnake, E.A. Hansen, B.A. Cunha [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://emedicine.medscape.com/article/231374-overview

*West* Nile virus. Fact sheet. July 2011 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs354/en/

*Williams K.P.* A Robust Species Tree for the Alphaproteobacteria / K.P. Williams, B.W. Sobral, A.W. Dickerman // J. Bacteriol. — 2007. — N 189 (13). — P. 4578—4586.

*Vaccines* [E-Book] / ed. by S.A. Plotkin, W. Orenstein, P.A. Offit, K.M. Edwards. — 7th ed. — Elsevier, 2017. — 1720 p.

*Yellow* fever. Fact sheet Updated. March 2018 [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/

# ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

Аденовірусна інфекція 164
Альвеококоз 128, 130
"Амарильна маска", симптом 398, 399
Амебіаз 96—100
Анафілактичний шок 82, 129
Анкілостомідози 119, 121
Антракс — *див.* Сибірка
Аскаридоз 110—112
Асколі реакція 433
Атипові пневмонії 172
— легіонельоз 174
— орнітоз 177
— респіраторний мікоплазмоз 173
— тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС) 147

Бешиха 378—383
Біологічна небезпека 450
"Бичаче око", симптом 305
Бокавірусна інфекція 164, 170
Ботулізм 75—83
Брілла—Цінссера хвороба — *див.* Хвороба Брілла—Цінссера
Бруцельоз 385—388
Бубон чумний 392, 393
Бубон туляремійний 424, 425
Бюрне проба (реакція) 388

Введення в курс інфекційних хвороб 6
— вірулентність 7
— гарячка, типи 8
— інфекційна хвороба 6
— інфекційний процес 6
— інфекція 6
— патогенність 7
Везикульозний рикетсіоз 341—344
Відаля реакція 25, 28
ВІЛ-асоційовані інфекції 269
ВІЛ-інфекція 262—274
Вірусний гепатит А 236—239
Вірусний гепатит В 245—251
Вірусний гепатит С 252—255
Вірусний гепатит D 256—258
Вірусний гепатит Е 241—243
Вірусні гепатити 233
— вірусні гепатити із гемоконтактним механізмом передачі 245
— вірусні гепатити із фекально-оральним механізмом передачі 236
— загальна характеристика 233
— захворювання, спричинювані іншими вірусами з можливою гепатотропною дією 260
Вірусні інфекції з переважним ураженням травного тракту 91
— Норволк-вірусна інфекція 94
— реовірусна інфекція 91
— ротавірусна інфекція 92
Віспа мавп 228
Вітряна віспа 201, 204
Внутрішньолікарняні інфекції 453, 454
Волинська гарячка 308—310

Гарячка денге 402—405
Гарячка Ебола 414—417
Гарячка Західного Нілу 418—420
Гарячка Ку — *див.* Ку-гарячка
Гарячка Ласса 410—413
Гарячка Марбург 407—409
Гарячка паппатачі 311—313
Гарячка Понтіак 174, 176
Гарячка, типи 8
— гектична 8
— неправильна 8
— переміжна (інтермітивна) 8
— поворотна 8
— постійна 8
— ремітивна 8
— ундулювальна (хвилеподібна) 8
Гельмінтози 106
— загальні відомості 106
— класифікація 106
— нематодози 107
— трематодози 135
— цестодози 123
"Географічна мапа", еритема 380, 382
Герпесвірусна інфекція, спричинена вірусом 6-го типу 215
Герпесвірусна інфекція, спричинена вірусом 7-го типу 216
Герпесвірусна інфекція, спричинена вірусом 8-го типу 217
Герпесвірусні інфекції 200
— вітряна віспа та оперізувальний герпес (хвороби, спричинені герпесвірусом людини 3-го типу) 204
— загальна характеристика 200
— інфекції, зумовлені вірусами простого герпесу (герпесвірусами людини 1-го та 2-го типів) 200
— інфекція, спричинена вірусом Епштейна—Барр (герпесвірусом людини 4-го типу) 208
— інші герпесвірусні інфекції, спричинені вірусами 6-, 7- і 8-го типів 215
— цитомегаловірусна інфекція (хвороба, спричинена герпесвірусом людини 5-го типу) 211
Герпетична інфекція — *див.* Інфекції, зумовлені вірусами простого герпесу (герпесвірусами людини 1-го та 2-го типів)
Гідрофобія 365, 368
Гіменолепідози 130
— гіменолепідоз, спричинений карликовим ціп'яком 130
— гіменолепідоз, спричинений щурячим ціп'яком (димінутний) 130, 131
Годельє—Ремлінже симптом 332, 333
Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) 164

— аденовірусна інфекція 164
— бокавірусна інфекція 170
— загальні відомості 164
— коронавірусна інфекція 141
— метапневмовірусна інфекція 170
— парагрип 167
— респіраторно-синцитіальна інфекція 169
— риновірусна інфекція 166
Грип 153—162

Дельта-гепатит — *див.* Вірусний гепатит D
Дикроцеліоз 137
Дипілідіоз 132
Дирофіляріоз 120
"Дитячі" повітряно-краплинні інфекції у дорослих 180
— епідемічний паротит 188
— кір 180
— краснуха 184
Дифілоботріози 132
Дифтерія 192—197
Діагностика інфекційних хвороб (загальні принципи) 9
Діча симптом 329, 332
Дунаєвського клітини 356
Дунаєвського фібринові циліндри 356

Ендемічний висипний тиф 335—337
Ентеробіоз 107—110
Ентеровірусні інфекції 84
Епідемічний паротит 188—191
Епідемічний висипний тиф 327—333
Еритема кільцеподібна мігрувальна, симптом 305
Ешерихіоз 47—49
Ехінококоз 128—130

Єрсиніоз кишковий — *див.* Кишковий єрсиніоз

Жовта гарячка 397—400

Загальна інфектологія 6
— введення в курс інфектології 6
— загальні підходи до лікування інфекційних хвороб 12
— загальні принципи діагностики інфекційних хвороб 9
— імунопрофілактика інфекційних хвороб 15
— класифікація інфекційних хвороб 8
— неспецифічна профілактика інфекційних хвороб 14
Загальні підходи до лікування інфекційних хвороб 12
Загальні принципи діагностики інфекційних хвороб 9
— бактеріологічний 9, 10
— біологічний 9, 11
— виявлення антигенів, нуклеїнових кислот 10, 11
— вірусологічний 9, 10
— газова хроматографія 10, 12
— імунохроматографічні тести (експрес-діагностика) 10, 12
— мікроскопічний 9, 10
— реакції гіперчутливості вповільненого типу 10, 12
— реакція нейтралізації токсину 10, 12
— серологічний 10, 11
"Зоряне небо", симптом 330

Імунопрофілактика 15
— вакцини 17
— імунітет 16
— післявакцинальні реакції та ускладнення 18
— профілактичні щеплення в Україні 17
Інвазії, спричинені круглими червами — *див.* Нематодози
Інвазія, спричинена бичачим ціп'яком 123
Інвазія, спричинена свинячим ціп'яком 125
Інвазії, спричинені стьожковими, або стрічковими, червами — *див.* Цестодози
Інвазії, спричинені сисунами, або смоктальниками — *див.* Трематодози
Інфекції, зумовлені вірусами простого герпесу (герпесвірусами людини 1-го та 2-го типів) 200
Інфекції, що їх регулюють Міжнародні медико-санітарні правила (2005 р.) 391
— гарячка денге 402
— гарячка Ебола 414
— гарячка Західного Нілу 418
— гарячка Ласса 410
— гарячка Марбург 407
— жовта гарячка 397
— чума 391
Інфекційна хвороба 6
Інфекційний процес 6
Інфекція 6
Інфекція, спричинена вірусом Епштейна—Барр (герпесвірусом людини 4-го типу) 208

Кампілобактеріоз 57—59
"Каптура", симптом 67, 69
Кишковий єрсиніоз 60—64
Класифікація інфекційних хвороб 8
— антропонози 8
— за Л.В. Громашевським 9
— зоонози 8
— сапронози 9
Кліщовий енцефаліт 298—301
Клонорхоз 137
Котячих подряпин хвороба — *див.* Хвороба котячих подряпин
Корова тріада Стімсона 183
Коронавірусна інфекція 141
Коха тріада (Генле—Коха тріада) 7
Кіарі симптом 329, 332
Кір 180—183
Краснуха 184—187
"Крейдяний язик", симптом 395
Крим-Конго гарячка 315—317
Ку-гарячка 434—437
Лайма хвороба — *див.* Хвороба Лайма
Легіонельоз 174—177
— гарячка Понтіак 174, 176
— хвороба легіонерів 174, 176
Лейшманіози 318
— вісцеральний лейшманіоз 320, 321
— шкірний лейшманіоз 320, 321
— шкірно-слизовий лейшманіоз 320, 322
Лендорфа—Розенберга симптом 329, 332

Лептоспіроз 346–351
Лямбліоз 102–104

"Малинове желе" (випорожнення при амебіазі) 98
Малярія 285–295
– овале- 285, 289, 291
– тропічна 287
– чотириденна 287, 291
– vivax 289
Мандрівників хвороби – *див.* Хвороби мандрівників
Марсельська гарячка 338–340
Медицина подорожей 455, 456
Менінгококова інфекція 221–226
Метапневмовірусна інфекція 170
Мікоплазмоз респіраторний – *див.* Респіраторний мікоплазмоз
Мілуокі протокол 368
Мононуклеоз інфекційний – *див.* Інфекція, спричинена вірусом Епштейна–Барр
Москітна гарячка – *див.* Гарячка паппатачі
Мурсона, симптом 189
"М'ясної крамниці", симптом 399

Нематодози 107
– анізакідоз 120, 121
– анкілостомідоз 119, 121
– аскаридоз 110
– дирофіляріоз 120
– ентеробіоз 107
– загальна характеристика 107
– стронгілоїдоз 116
– токсокароз 118
– трихінельоз 113
– трихоцефальоз 112
– філяріози 119, 120
Неспецифічна профілактика інфекційних хвороб 14
– вторинна 15
– первинна 15
Нозокоміальні інфекції – *див.* Внутрішньолікарняні інфекції
Норволк-вірусна інфекція 94

Онхоцеркоз 120
Опісторхоз 135
– гостра стадія 136
– хронічна стадія 136
Оперізувальний герпес 204
Опістотонус 360
Орнітоз 177, 178

Падалки симптом 62
Парагрип 167
Паратиф А 19, 22, 24
Паратиф В 19, 22, 24
Паріні синдром 373
Піка симптом 312, 313
Повільні інфекції 439
Поліомієліт 86–89
Правець 358
– бульбарний Бруннера 361
– генералізований 360
– лицевий Розе 361
– місцевий 360, 361

Пріон 439
Пріонові хвороби 439–443
– куру 439–441
– синдром Герстманна–Штройсслера–Шейнкера 439–441
– фатальна сімейна інсомнія 439
– хвороба Кройтцфельдта–Якоба 439–443
Простий герпес 200
Профілактика інфекційних хвороб 14
– імунопрофілактика 15
– неспецифічна 14
Псевдотуберкульоз 65–70

Райта реакція 388
"Ректальний плювок" (випорожнення при шигельозі) 52
Реовірусна інфекція 91
Респіраторний мікоплазмоз 173
Респіраторно-синцитіальна інфекція 169
Рикетсіози 326
– везикульозний рикетсіоз 341
– ендемічний висипний тиф 335
– епідемічний висипний тиф 327
– загальна характеристика 326
– марсельська гарячка 338
– хвороба Брілла–Цінссера 327
Риновірусна інфекція 166, 167
"Рисовий відвар" (випорожнення при холері) 33
Ротавірусна інфекція 92
"Руки пралі", симптом 31
"Рукавичок", симптом 67, 69

Сальмонельоз 36–41
Саркома Капоші 217, 218
Сепсис 445–449
Сибірка 428–433
Сибірковий карбункул 428, 430, 431
Синдром поліорганної недостатності (СПОН) 447, 449
Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) 73, 446
Синдром тривалої гарячки невідомого походження 445
– бруцельоз 385
– сепсис 445
Системний кліщовий бореліоз – *див.* Хвороба Лайма
Сказ 365–370
Содоку 376, 377
Спарганоз 133
Стефанського, симптом 431
Стрептобацильоз 377
Стронгілоїдоз 116–118

Тауссіга симптом перший 312
Тауссіга симптом другий 312
Теніаринхоз – *див.* Інвазія, спричинена бичачим ціп'яком
Теніоз – *див.* Інвазія, спричинена свинячим ціп'яком
Теніози 123
– інвазія, спричинена бичачим ціп'яком (теніаринхоз) 123
– інвазія, спричинена свинячим ціп'яком (теніоз) 125
Токсокароз 118, 119

Токсоплазмоз 278—283
Трематодози 135
— дикроцеліоз 137
— загальна характеристика 135
— клонорхоз 137
— опісторхоз 135
— фасціольоз 137
— шистосомози 138
Трихінельоз 113—116
Трихоцефальоз 112, 113
Тропічна медицина 455, 456
Туляремія 423—427
Тяжкий гострий респіраторний синдром (ТГРС) 147—149

Уотергауса—Фрідеріксена синдром 223, 316, 416, 447

Фаже, симптом 399
Фасціольоз 137
Феліноз — *див.* Хвороба котячих подряпин
Феррарі, симптом — *див.* "М'ясної крамниці", симптом
Філяріози 119, 120

Хаддлсона реакція 388
Харчові бактеріальні отруєння 43—45
Хвороба Брілла—Цінссера 327—331
Хвороба котячих подряпин 371—374
Хвороба Лайма 303—307
Хвороба від укусу пацюків 376
— содоку 376
— стрептобацильоз 377
Хвороба легіонерів 174, 176
Хвороби з множинними механізмами передачі 423
— Ку-гарячка 434
— сибірка 428
— туляремія 423
Хвороби з переважанням повітряно-краплинного механізму передачі 141
— атипові пневмонії 172
— герпесвірусні інфекції 200
— ГРВІ 164
— грип 153
— "дитячі" повітряно-краплинні інфекції у дорослих 180
— дифтерія 192
— менінгококова інфекція 221
Хвороби з переважанням фекально-орального механізму передачі 19
— амебіаз 96
— ботулізм 75
— вірусні інфекції з переважним ураженням травного тракту 91
— гельмінтози 106
— ентеровірусні інфекції 84
— ешерихіоз 47
— кампілобактеріоз 57
— кишковий єрсиніоз 60
— лямбліоз 102
— поліомієліт 86
— псевдотуберкульоз 65
— сальмонельоз 36
— харчові бактеріальні отруєння 43
— холера 29
— черевний тиф і паратифи 19
— шигельоз 50
Хвороби з переважанням контактного механізму передачі 346
— бешиха 378
— геморагічна гарячка з нирковим синдромом 353
— лептоспіроз 346
— правець 358
— сказ 365
— хвороба від укусу пацюків 376
— хвороба котячих подряпин (феліноз) 371
Хвороби із трансмісивним механізмом передачі 285
— волинська гарячка 308
— гарячка паппатачі 311
— загальна характеристика 285
— кліщовий енцефаліт 298
— Крим-Конго геморагічна гарячка 315
— лейшманіози 318
— малярія 285
— хвороба Лайма 303
Хвороби мандрівників 455
Холера 29—35

Ценуроз 132
Цестодози 123
— альвеококоз 128
— гіменолепідози 130
— дипілідіоз 132
— дифілоботріоз 132
— ехінококоз 128
— загальна характеристика 123
— спарганоз 133
— теніози 123
— ценуроз 132
— цистицеркоз 126
Цистицеркоз 126—128
Цитомегаловірусна інфекція (хвороба, спричинена герпесвірусом людини 5-го типу) 211—215

Черевний тиф 19
Чума 391—396

Шигельоз 50—55
Шистосомози 138
"Шкарпеток", симптом 69

"Язики полум'я", еритема 380, 382

Clostridioides- асоційована інфекція 71
Facies cholerica 32
Facies pestica 393, 395
Pustula maligna 430
SEN 260, 261
SARS 147
TORCH-інфекції 278
TTV 260

Навчальне видання

**Голубовська** Ольга Анатоліївна
**Андрейчин** Михайло Антонович
**Шкурба** Андрій Вікторович та ін.

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

**Підручник**

За редакцією професора
*О.А. Голубовської*

Четверте видання,
перероблене та доповнене

Підписано до друку 18.07.2022.
Формат 60×90/8. Папір офсет.
Гарн. Book Antiqua. Друк офсет.
Ум. друк. арк. 58.

**Всеукраїнське спеціалізоване**
**видавництво "Медицина"**
01054, м. Київ, вул. Стрілецька, 28.
Свідоцтво про внесення до Державного реєстру видавців,
виготівників і розповсюджувачів книжкової продукції
ДК № 3595 від 05.10.2009.
Тел.: (044) 581-15-67, 537-63-62.
E-mail: med@society.kiev.ua
https://www.medpublish.com.ua

Замовлення № 22-354.
Віддруковано на ПрАТ "Білоцерківська книжкова фабрика"
Свідоцтво серія ДК № 5454 від 14.08.2017 р.
09117, м. Біла Церква, вул. Леся Курбаса, 4.
Тел./Факс (0456) 39-17-40
E-mail: bc-book@ukr.net; сайт: http://www.bc-book.com.ua

# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

## За редакцією О.А. ГОЛУБОВСЬКОЇ

ЧЕТВЕРТЕ ВИДАННЯ

У підручнику викладено сучасні уявлення про найпоширеніші інфекційні й паразитарні хвороби в Україні та світі. У цьому виданні приділено увагу новим хворобам: коронавірусній (COVID-19) і віспі мавп, а також інфекційним захворюванням, які можуть бути завезені на територію України, загрожують світовій безпеці та підлягають регуляції Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року.

Наданий матеріал повністю адаптований до змістових модулів затверджених типових програм з навчальної дисципліни «Інфекційні хвороби» для переддипломної підготовки фахівців другого (магістерського) рівня за спеціальностями 222 «Медицина», 228 «Педіатрія», 221 «Стоматологія», 225 «Медична психологія». Усі розділи підручника містять основні положення, питання й тести для самопідготовки відповідно до засад сучасного навчального напряму – кредитно-трансферної системи організації навчального процесу. Більшість анатомічних термінів викладені згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою останнього перегляду (FIPAT, 2019).

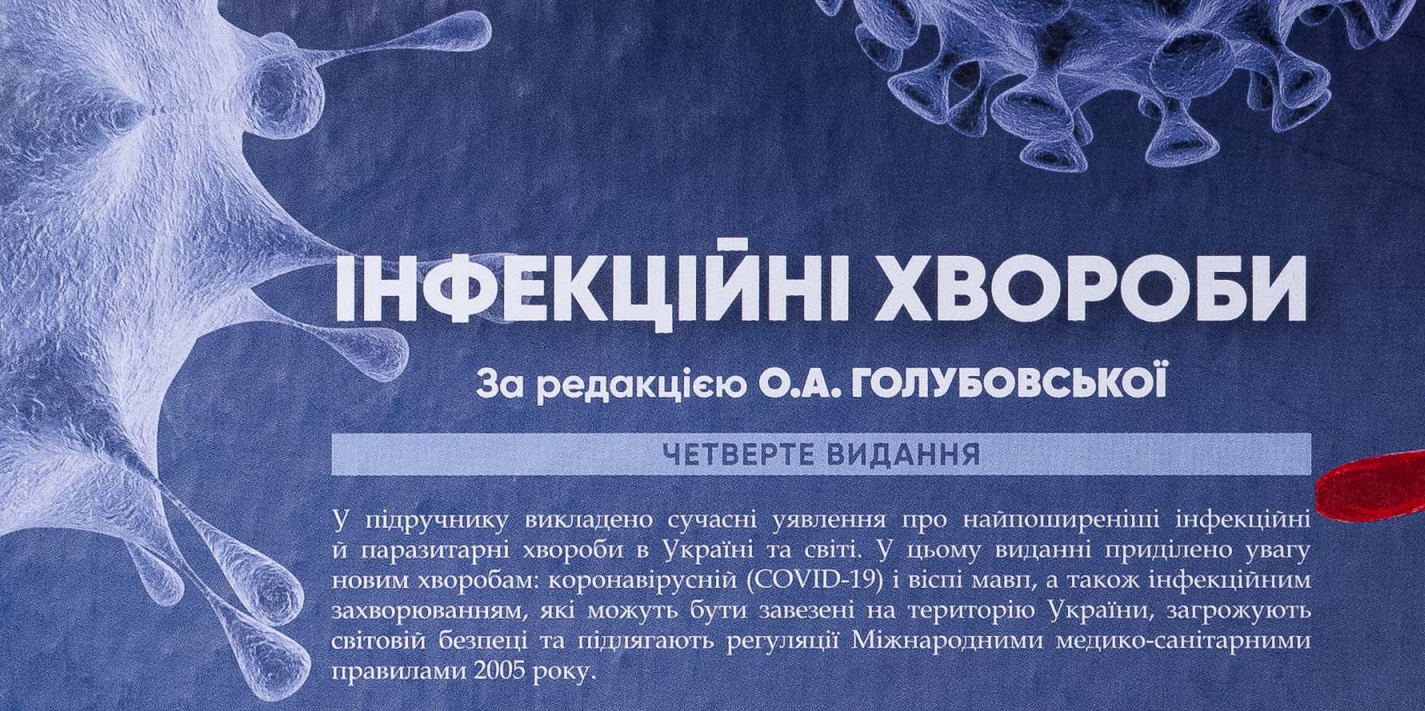
Для студентів медичних (фармацевтичних) закладів вищої освіти, лікарів-інтернів і слухачів факультетів післядипломної освіти, а також сімейних лікарів, фахівців медицини невідкладних станів, лікарів-інфекціоністів.

Висвітлено такі питання:

- Загальна інфектологія
- Хвороби з переважанням фекально-орального механізму передачі
- Хвороби з переважанням повітряно-краплинного механізму передачі
- Вірусні гепатити
- ВІЛ-інфекція. СНІД-асоційовані інфекції та інвазії
- TORCH-інфекції
- Хвороби з трансмісивним механізмом передачі
- Рикетсіози
- Хвороби з переважанням контактного механізму передачі
- Інфекції, що їх регулюють Міжнародні медико-санітарні правила
- Хвороби із множинними механізмами передачі
- Повільні інфекції. Пріонові хвороби
- Синдром тривалої гарячки невідомого походження
- Біологічна небезпека і рівні біологічної небезпеки
- Внутрішньолікарняні інфекції
- Медицина подорожей і тропічна медицина

МЕДИЦИНА
WWW.MEDPUBLISH.COM.UA

ISBN 978-617-505-909-8



# ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

## За редакцією О.А. ГОЛУБОВСЬКОЇ

ЧЕТВЕРТЕ ВИДАННЯ

У підручнику викладено сучасні уявлення про найпоширеніші інфекційні й паразитарні хвороби в Україні та світі. У цьому виданні приділено увагу новим хворобам: коронавірусній (COVID-19) і віспі мавп, а також інфекційним захворюванням, які можуть бути завезені на територію України, загрожують світовій безпеці та підлягають регуляції Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року.

Наданий матеріал повністю адаптований до змістових модулів затверджених типових програм з навчальної дисципліни «Інфекційні хвороби» для переддипломної підготовки фахівців другого (магістерського) рівня за спеціальностями 222 «Медицина», 228 «Педіатрія», 221 «Стоматологія», 225 «Медична психологія». Усі розділи підручника містять основні положення, питання й тести для самопідготовки відповідно до засад сучасного навчального напряму – кредитно-трансферної системи організації навчального процесу. Більшість анатомічних термінів викладені згідно з Міжнародною анатомічною номенклатурою останнього перегляду (FIPAT, 2019).

Для студентів медичних (фармацевтичних) закладів вищої освіти, лікарів-інтернів і слухачів факультетів післядипломної освіти, а також сімейних лікарів, фахівців медицини невідкладних станів, лікарів-інфекціоністів.

Висвітлено такі питання:

- Загальна інфектологія
- Хвороби з переважанням фекально-орального механізму передачі
- Хвороби з переважанням повітряно-краплинного механізму передачі
- Вірусні гепатити
- ВІЛ-інфекція. СНІД-асоційовані інфекції та інвазії
- TORCH-інфекції
- Хвороби з трансмісивним механізмом передачі
- Рикетсіози
- Хвороби з переважанням контактного механізму передачі
- Інфекції, що їх регулюють Міжнародні медико-санітарні правила
- Хвороби із множинними механізмами передачі
- Повільні інфекції. Пріонові хвороби
- Синдром тривалої гарячки невідомого походження
- Біологічна небезпека і рівні біологічної небезпеки
- Внутрішньолікарняні інфекції
- Медицина подорожей і тропічна медицина

МЕДИЦИНА
WWW.MEDPUBLISH.COM.UA

ISBN 978-617-505-909-8