

41981

ТАРТУСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

И. К. РЕЙНАРУ

ИНФЕКЦИОННЫЙ ГЕПАТИТ  
В ЭСТОНСКОЙ ССР

759 — инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Diss. Tart.  
389371

Тарту — 1969



ТАРТУСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

И. К. РЕЙНАРУ

ИНФЕКЦИОННЫЙ ГЕПАТИТ  
В ЭСТОНСКОЙ ССР

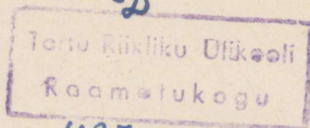
(Эпидемиология, клинико-лабораторная диагностика  
и профилактика)

759 — инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Тарту — 1969



427065

Работа выполнена в Таллинском научно-исследовательском институте эпидемиологии, микробиологии и гигиены Министерства здравоохранения Эстонской ССР (директор — доктор медицинских наук профессор А. Э. Яннус).

Научный консультант — доктор медицинских наук, профессор К. Н. Токаревич.

Диссертация содержит 689 страниц машинописи и имеет следующие разделы: Введение 3 стр. I. Основные этапы изучения инфекционного гепатита 4 стр. II. Цель и методика работы 5 стр. III. Эпидемиологические данные о заболеваемости инфекционным гепатитом в Эстонской ССР 83 стр. IV. Значение методов ранней диагностики в эпидемиологии инфекционного гепатита 210 стр. V. Эпидемиологическое значение различных вариантов и форм течения инфекционного гепатита 81 стр. VI. Изучение источников и механизмы передачи инфекции при инфекционном гепатите 62 стр. VII. Основные направления профилактики инфекционного гепатита 102 стр. VIII. Общее заключение 49 стр. IX. Выводы 9 стр. X. Литература 65 стр. В перечне литературы приведено 713 источников. В тексте 73 таблицы, 42 рисунка. В приложении представлено 35 выписок из историй болезни, 40 таблиц и 53 рисунка.

Официальные оппоненты:

1. Доктор медицинских наук, профессор Я. К. Гиммельфарб
2. Доктор медицинских наук, профессор Б. Л. Угрюмов
3. Доктор медицинских наук, профессор К. Х. Кырге.

Ведущее учреждение — Эстонский институт экспериментальной и клинической медицины Министерства здравоохранения ЭССР (Таллин).

Автореферат разослан 24 апреля 1969 г.

Защита диссертации состоится 27 мая 1969 г.

на заседании Совета медицинского факультета Тартуского государственного университета, Тарту, ул. Юликооли 18. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета.

Ученый секретарь ТГУ (И. МААРООЗ).

*И. Маарооз*

В настоящее время в Советском Союзе достигнуты несомненные успехи в изучении эпидемиологии и клиники инфекционного гепатита (эпидемического и сывороточного гепатита). Однако специфического возбудителя еще не удалось выделить и культивировать. Поэтому практическая медицина до сих пор не располагает достаточно специфическими диагностическими и профилактическими средствами, с помощью которых можно было бы эффективнее бороться с этой широко распространенной болезнью.

Важным этапом в изучении эпидемиологии и профилактики инфекционного гепатита является введение в 1951—1953 гг. в СССР, в том числе в Эстонской ССР обязательной регистрации заболевших и госпитализации их в инфекционные больницы. Это дало возможность проводить регулярное наблюдение за динамикой этой инфекции в отдельных районах республики, а также в более крупных масштабах. Для изучения инфекционного гепатита на современном этапе характерно применение с диагностической целью методов определения активности ферментов альдолазы (F. Bruns, W. Puls, В. И. Товарницкий, Е. Н. Волуйская) и трансаминаз (F. De Ritis, M. Goltorti, G. Giusti) и профилактическое применение гамма-глобулина (J. Stokes, J. Neefe, W. Havens, J. Paul). Внедрение этих методов в практику открывает новые возможности для более углубленного изучения эпидемического процесса.

Отечественные ученые внесли большой вклад в развитие учения об инфекционном гепатите. В изучении этиологии большая работа проведена вирусологами А. К. Шубладзе, В. А. Ананьевым, Я. К. Гиммельфарбом, Н. И. Кривой-Ушеренко, Н. С. Клячко и др.; в изучении эпидемиологии — В. А. Башениным, В. М. Ждановым, К. Н. Токаревичем, И. Л. Богдановым, Е. А. Пакторисом, Г. П. Степановым, Д. Х. Фоминым и др.; в клинике — Е. М. Тареевым, Г. П. Рудневым, И. А. Кассирским, А. Ф. Билибиным, М. А. Ясиновским, Б. Л. Угрюмовым, Е. С. Гуревичем, И. Р. Дробинским, Н. Т. Старостенко, Е. Л. Назаретян, Н. А. Фарбером и др.

Как указывают многие исследователи, на данном этапе изучения проблемы инфекционного гепатита одной из основных задач является выяснение клинико-эпидемиологических особенностей этой болезни. Подчеркивается, что дальнейшие исследования в этой области необходимо продолжать в направлении практически важных работ эпидемиологического характера, обнаружения источников и механизмов передачи инфекции, в частности определения частоты парентеральных заражений, профилактического применения гамма-глобулина, клинико-лабораторных методов диагностики, особенно для распознавания стертых и безжелтушных вариантов течения инфекции и уточнения критериев полноты выздоровления.

Проблема инфекционного гепатита в условиях Эстонской ССР является весьма актуальной, так как до настоящего времени продолжают регистрироваться случаи заболеваний среди детей и взрослых во всех городах и районах республики. При этом необходимо отметить, что в республике до начала наших исследований, т. е. до 1961 года, не было проведено комплексного изучения вопросов эпидемиологии и профилактики инфекционного гепатита с использованием современных методических возможностей. В условиях нарастания заболевания инфекционным гепатитом, когда многие из упомянутых вопросов оказались неясными, в данной работе нами были поставлены следующие основные задачи:

- 1) изучить общие эпидемиологические закономерности распространения инфекционного гепатита в Эстонской ССР;
- 2) уточнить методы диагностики ранних фаз заболевания и выявить частоту, а также особенности течения безжелтушных и стертых вариантов инфекционного гепатита;
- 3) определить сравнительное эпидемиологическое значение желтушных, безжелтушных вариантов и хронических форм инфекции;
- 4) провести глубокий анализ основных механизмов передачи возбудителя инфекции в условиях Эстонской ССР, в том числе и парентерального механизма;
- 5) обосновать главные направления профилактических мероприятий в отношении источников и механизмов передачи инфекции;
- 6) проверить эффективность метода гаммаглобулинопрофилактики инфекционного гепатита.

## Материал и методы исследования

I. Для выяснения эпидемиологических особенностей, в частности, — распространения инфекционного гепатита в Эстонской ССР был проведен анализ статистических данных о заболеваемости в республике за 1955—1968 гг. При этом изучены явления периодичности и сезонных колебаний среди различных возрастных групп населения, разработаны данные о соотношении заболеваемости инфекционным гепатитом в условиях городов и сельской местности, а также по профессиональному и социальному составу больных. Особое внимание было уделено при этом выявлению закономерностей и особенностей распространения инфекционного гепатита среди школьников, дошкольников и среди больных туберкулезом.

При изучении эпидемиологических особенностей распространения этого заболевания применялись следующие эпидемиологические и экспериментальные методы исследования:

### А. Методы наблюдений:

- 1) предварительное наблюдение в очаге (эпидемиологическое обследование в очагах, включая выявление заболевших);
- 2) комплексное изучение эпидемической вспышки или очага (наблюдательно-описательный метод);
- 3) статистический метод (массовое наблюдение);
- 4) описательно-исторический метод.

### Б. Лабораторные и экспериментальные методы:

- 1) клинико-лабораторное исследование;
- 2) эпидемиологический эксперимент (опытная проверка эффективности гаммаглобулинопрофилактики).

II. При уточнении методов диагностики, особенно для выявления безжелтушных и стертых вариантов инфекционного гепатита, были изучены различные клинико-лабораторные тесты исследования с учетом значения их для практического применения, доступности, быстроты проведения, в том числе и в условиях участковой больницы. Большое внимание было уделено вопросам ранней диагностики желтушных вариантов заболевания и наблюдению за реконвалесцентами.

Для этих целей использовались следующие биохимические и серологические тесты:

1) определение билирубина в сыворотке крови по методу Йендрасика-Клеггорна-Грофа;

2) определение билирубина в моче при помощи пробы Розина и пробы с метиленовой синькой;

3) определение уробилина в моче по пробе Флоранса;

4) изучение активности фермента альдолазы в сыворотке крови по микрометоду Ананьева-Обуховой;

5) исследование активности ферментов глутамино-аспарагиновой и глутамино-аланиновой трансминаз по инструкции, разработанной Институтом биологической и медицинской химии АМН СССР в 1961 г.;

6) исследование значения сулемовой и тимоловой осадочных сывороточных проб;

7.) изучение белкового состава сыворотки крови с использованием электрофоретической методики на бумаге;

8) исследование цветной осадочной реакции мочи (ЦОРК) по методу Кимбаровского;

9) изучение реакции связывания комплемента по методике Гиммельфарба;

10) исследование реакции гетерогемагглютинации по Голубеву;

11) определение анти-О-стрептолизина по наставлению Ленинградского научно-исследовательского института вакцин и сывороток;

12) обнаружение С-реактивного белка по наставлению Ленинградского научно-исследовательского института вакцин и сывороток.

Подробное описание примененных методов лабораторной диагностики изложено автором в методическом пособии «Инфекционный гепатит», Таллин, 1967 г. Сравнительная диагностическая оценка этих способов приведена в соответствующих главах диссертации.

Клинико-лабораторные наблюдения проводились в динамике у 302 больных инфекционным гепатитом, которые находились на лечении в Таллинской городской инфекционной больнице. Всего было выполнено 1055 анализов на содержание общего и прямого билирубина в крови. Определение активности альдолазы и трансминаз осуществлялось у больных по 2—3 раза во время стационарного лечения. Кроме того, изучены клинико-лабораторные показатели во время стационарного лечения и в диспансерном периоде у 181 больного. Проведено определение в сыворотке крови активности ферментов альдолазы и трансминаз, билирубина крови, тимоло-

вой реакции, реакции гетерогемагглютинации и др. проб у 769 лиц, среди которых не наблюдалось заболеваний инфекционным гепатитом. Из указанных 769 чел. доноров было 108, школьников — 178, дошкольников — 87 и соприкасавшихся с больными — 386 чел.

III. Комплексному клинико-лабораторному и эпидемиологическому обследованию было подвергнуто 2126 школьников в 16 школах, где до обследования автора заболело инфекционным гепатитом 153 школьника. В 6 школах все учащиеся обследовались в динамике 2—4 раза с 10—15-дневными промежутками.

IV. Выявление источников и механизмов передачи инфекции было предпринято в 1966 году в гор. Таллине, в Харьюском, Вильяндиском и Кингисеппском районах, где возникло 585 заболеваний инфекционным гепатитом.

V. Изучение эпидемиологической эффективности гамма-глобулинопрофилактики при внутримышечном применении в дозе 1,0 мл проводилось у 130 211 школьников. Ежегодно расходовалось для этого около 60 000 мл гамма-глобулина. Для выяснения механизма действия препарата при введении его различными методами (внутримышечно, внутривенно и перорально) эпидемиологическими наблюдениями охвачено в 1966/1967 и 1967/1968 учебных годах 26 916 детей. Биохимические исследования проведены у 289 школьников из трех школ-интернатов, причем кровь исследовалась у каждого из них шестикратно в течение 6 месяцев.

Данная диссертация базируется на исследованиях, проведенных автором совместно с сотрудниками института и врачами практических медицинских учреждений республики (Х. Я. Креек, Г. М. Мединский, Х. Г. Ильвес, С. Ю. Каллас, В. Н. Белокоп, Я. К. Мяртин, М. А. Рейнару, Р. И. Май, Н. Н. Горомулинский, А. И. Воробьева, В. П. Милендер, Л. П. Луценко и др.).

При обработке данных исследования применены статистические методы.

### **Эпидемиологические данные о заболеваемости инфекционным гепатитом в Эстонской ССР**

Изучение эпидемиологических закономерностей инфекционного гепатита в Эстонской ССР с 1955 по 1968 годы, т. е. на протяжении 14 лет, показало, что в течение этого периода интенсивные показатели заболеваемости колебались в широких

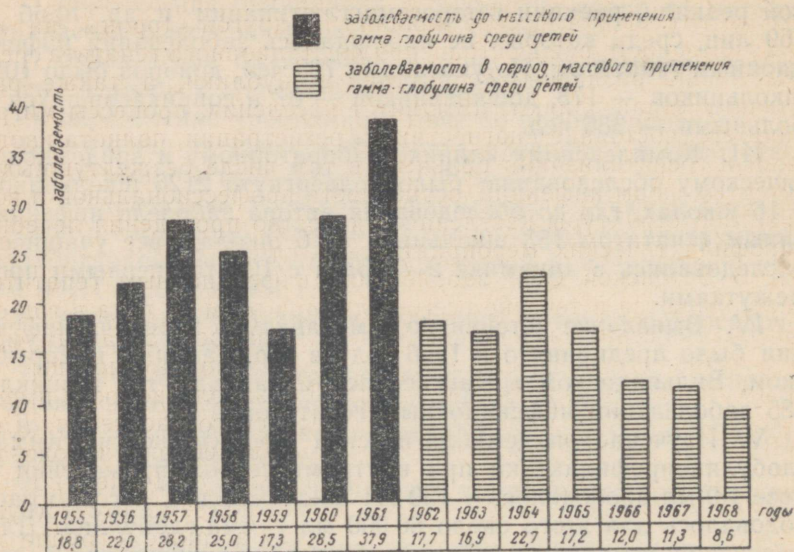


Рис. 1. Заболеваемость инфекционным гепатитом в Эстонской ССР за 1955—1968 годы (на 10 000 населения)

пределах: от 8,6 до 37,9 (на 10 000 населения). При этом отмечались годы с высокой (1957, 1961, 1964) и с низкой заболеваемостью (1955, 1959, 1962, 1963, 1965 и последующие годы) — рисунок 1. Летальность от инфекционного гепатита в республике выражалась показателями 0,17—0,61%. В отдельных районах и городах наблюдалась такая же периодичность в заболеваемости как и по суммарным данным республики. Подъем и снижение заболеваемости повторялись обычно через 2—3 года. Иногда после более выраженных подъемов заболеваемости в районе следовал и более длительный период относительно низких показателей.

Периодичность изменений заболеваемости инфекционным гепатитом в целом по республике, а также в отдельных районах и городах ее, оказалась синхронной с периодичностью в других союзных республиках. Это указывает, что в наших условиях при возникновении периодических и сезонных колебаний в заболеваемости инфекционным гепатитом как и при скарлатине, кори, гриппе и некоторых других вирусных болезнях могут играть роль и факторы внешней среды, в том

числе метеорологические влияния. С другой стороны, на неравномерность распространения инфекционного гепатита среди населения различных территорий республики, а также различных стран влияют: иммунитет населения, процессы миграции его, состояние диагностики и регистрации, полнота изоляции и госпитализации больных, в том числе безжелтушных и стертых форм инфекции, особенности профессиональной и возрастной структуры населения и качество проведения лечебно-профилактических мероприятий.

В Эстонской ССР заболевания инфекционным гепатитом наблюдаются в течение всего года, при этом из года в год отмечается осенне-зимний подъем заболеваемости с максимумом в декабре-январе-феврале, т. е. в самые холодные месяцы.

Сезонные осенне-зимние повышения заболеваемости имеют место как среди городского, так и сельского населения. Данные автора показывают, что сезонные колебания заболеваемости наблюдаются не только среди детей до 14 лет, но и в возрастной группе от 15 до 29 лет. Эти подъемы отсутствуют в возрастной группе от 50 лет и старше, а также в группе детей от 0 до 2 лет и среди неорганизованных дошкольников. Самые высокие сезонные колебания отмечаются в возрастной группе от 7 до 14 лет; они наиболее ярко выражены по общим суммарным республиканским данным, а в отдельных районах и местностях только при возникновении вспышек инфекционного гепатита среди организованных детей. У взрослых сезонные колебания наблюдались как среди рабочих и служащих, так и среди домохозяек. Заболеваемость детей в возрасте от 7 до 14 лет во время летних каникул находится на одинаковом уровне с заболеваемостью взрослых. Надо полагать, что восприимчивость к инфекции у детей и взрослых при равных бытовых условиях почти одинакова.

В течение 1955—1959 годов наблюдался выраженный параллелизм сезонных колебаний заболеваемости инфекционным гепатитом и скарлатиной. Подобное совпадение отсутствовало при сравнении заболеваемости гепатитом и коклюшем, дизентерией и другими инфекционными болезнями.

В структуре заболеваемости инфекционным гепатитом городского и сельского населения республики за последние годы произошли некоторые изменения. Если в 1955 год заболеваемость среди сельского населения на 10 000 чел. была в 3,2 раза меньше, чем заболеваемость городских жителей республики, то к 1960 году эти показатели почти сравнялись, а в 1962 и 1963 годах заболеваемость среди сельского населения даже

превысила таковую среди городского населения. В последние годы отмечено увеличение удельного веса заболеваемости инфекционным гепатитом на селе и в других союзных республиках, например, в Казахстане и Украине (С. Р. Карынбаев, Х. Т. Жуматов, Ф. Г. Дардик, Д. Х. Фомин). В Эстонской ССР повышению заболеваемости инфекционным гепатитом в сельской местности способствовали следующие факторы: 1) значительное увеличение за последние годы числа интернатов при школах, а также числа детских дошкольных учреждений; 2) довольно интенсивное перемещение сельского населения из хуторов во вновь строящиеся сельскохозяйственные центры; 3) увеличение степени общения рабочих совхозов и колхозов в связи с характером работ на селе; 4) неполное и несвоевременное санитарное обеспечение элементами коммунального обслуживания (водопровод, канализация) сельского населения; 5) изменение характера подвижности сельского населения — автомобильное сообщение между городами и селами стало более интенсивным, многие сельские жители имеют личный автотранспорт, мотоциклы.

Наблюдения, проведенные нами в различных районах республики показали, что до возникновения вспышек заболеваемость обычно носит спорадический характер, в основном среди взрослых. При занесении инфекции в детские коллективы, особенно в школы, заболеваемость возрастает не только среди школьников, но и дошкольников и взрослого населения, имевшего общение с заболевшими детьми. Поэтому мы не рассматриваем эпидемический процесс среди взрослых и детей раздельно, как самостоятельные явления. В годы подъема заболеваемости происходит нарастание удельного веса детей в общей сумме заболевших, а в годы общего спада удельный вес пораженных детей снижается больше, чем взрослых (таблицы 1, 2).

Повышенная заболеваемость инфекционным гепатитом среди домохозяек, по-видимому, обусловлена тесным общением их с детьми в домашних условиях. Особенно высокая заболеваемость среди домохозяек была в 1964 году, при этом отмечалась и выраженная ее сезонность. Заболеваемость инфекционным гепатитом среди рабочих разных профессий и отраслей работ была в два раза выше, чем среди служащих, причем эти соотношения почти закономерно повторялись из года в год. Общее повышение или снижение заболеваемости инфекционным гепатитом сопровождалось соответственно повышением или снижением интенсивных показателей по всем

Таблица 1

Удельный вес заболеваемости инфекционным гепатитом в Эстонской ССР по отдельным возрастным группам (в % к общей сумме заболеваний)

Годы	Возрастные группы			
	0—14	15—29	30—49	50 лет и ст.
1957	48,6	26,1	15,9	9,4
1958	48,1	21,4	18,0	10,0
1959	39,5	25,3	21,5	13,8
1960	47,9	25,2	16,9	9,9
1961	48,2	24,9	15,1	8,9
1962	38,2	25,2	20,9	15,7
1963	39,8	23,1	22,1	14,9
1964	42,5	24,3	15,7	13,5
1965	33,5	25,6	21,6	19,3
1966	26,0	25,0	28,5	20,3
1967	24,5	29,3	26,4	19,8
1968	25,9	26,7	25,0	22,4

Таблица 2

Удельный вес заболеваемости детей инфекционным гепатитом в Эстонской ССР

Годы	Возрастные группы детей			
	0—2	3—6	0—6	7—14
1957	3,1	15,9	19,0	29,9
1958	2,6	16,1	18,7	29,4
1959	2,0	14,0	16,1	23,4
1960	2,1	12,1	14,3	33,7
1961	1,7	12,2	13,9	37,3
1962	1,9	9,6	11,6	26,7
1963	1,5	8,9	10,3	29,5
1964	2,1	12,1	14,2	28,3
1965	1,3	9,4	10,7	22,8
1966	1,2	7,7	8,9	17,1
1967	1,1	6,7	7,8	16,7
1968	0,7	6,2	6,9	19,0

профессиональным и социальным группам населения. Исключение составляют лишь медицинские работники, среди которых в годы общего снижения заболеваемости отмечается рост последней. Относительно высокая заболеваемость среди медицинских работников Эстонской ССР дает основание подтвердить мнение А. Л. Мясникова, В. М. Жданова, Э. Н. Ки-

биткиной и др. авторов, что инфекционный гепатит среди медицинских работников имеет профессиональный характер.

Изучение характерных закономерностей распространения инфекционного гепатита среди дошкольников и школьников особенно важно, поскольку эти возрастные группы в осенне-зимние сезоны болеют чаще. Интенсивные показатели заболеваемости неорганизованных дошкольников с 1957 по 1965 гг. колебались в пределах от 3,53 (1961 г.) до 0,30 (1965 г.), а среди организованных дошкольников — от 23,17 (1957 г.) до 5,00 (1963 г.). Сравнение показателей заболеваемости организованных и неорганизованных дошкольников убедительно показывает роль степени и длительности бытового общения в распространении инфекционного гепатита. Эти различия никак не могут быть объяснены парентеральным механизмом передачи инфекции, так как обе эти группы детей в одинаковой степени подвергались предохранительным прививкам и диагностическим пробам.

О роли и степени общения в возникновении заболеваемости свидетельствует и то обстоятельство, что в 1964 году заболело инфекционным гепатитом 250 организованных дошкольников, и в то же время заболеваемость среди домохозяек была более высокой. От частоты заболеваемости организованных дошкольников и школьников зависит и заболеваемость домохозяек. Очаговость в свою очередь связана и со степенью «закрытости» детского учреждения. Реже наблюдаются вспышки инфекционного гепатита в детских домах и яслях и чаще в детских садах и в «комбинатах» (ясли-сад). Низкая заболеваемость инфекционным гепатитом среди детей дошкольного возраста на селе, по нашему мнению, зависит от следующих обстоятельств: 1) сельские дошкольники сравнительно редко организованы в дошкольные коллективы, 2) дети, проживающие на хуторах, относительно редко общаются между собой, 3) в виду различия деревенского и городского быта (хуторская жизнь) соприкосновение детей младших возрастов со взрослыми менее выражено.

Важность углубленного изучения закономерностей распространения инфекционного гепатита среди школьников аргументирована большим удельным весом заболеваемости детей от 7 до 14 лет. В 1961 году, когда заболеваемость инфекционным гепатитом в Эстонской ССР была наиболее высокой, эпидемические очаги наблюдались в 369 школах республики, из них 220 школ были сельскими. В указанных сельских очагах было зарегистрировано 1257 случаев инфекционного ге-

патита, а за тот же период в 149 городских школах возникло 570 заболеваний. В 1963 году, когда общая заболеваемость в республике была низкой, очагов инфекционного гепатита в школах имелось 225, в них зарегистрировано 692 заболевания. В 1964 году, когда в республике вновь наблюдался подъем заболеваемости, очаги инфекции с 988 случаями отмечены в 220 школах, а в 1965 году неблагополучными оказались 190 школ, где возникло 635 заболеваний.

Анализ заболеваемости инфекционным гепатитом в четырех сельских районах (Вильяндиском, Выруском, Валгаском и Кингисепском — без городов) и в пяти городах (Вильянди, Выру, Валга, Кингисепп и Таллин) за 1960—1962 годы показал, что среди сельских жителей Эстонской ССР первое место по количеству зарегистрированных случаев инфекционного гепатита занимают школьники, а в городах — взрослое население. Характерно, что в подавляющем большинстве случаев начало групповых заболеваний приходится на осенне-зимние месяцы. Большинство вспышек инфекционного гепатита протекало в школах весьма интенсивно, в течение одного месяца, а в ряде школ эпидемиологически связанные между собой заболевания продолжались в течение нескольких месяцев. Обращало внимание, что заболевания приобретали характер эпидемических вспышек в основном в тех школах, где имеются интернаты. Это связано с тем, что иногда наблюдались грубые нарушения санитарного состояния в сельских школьных интернатах, что несомненно приводило к фекально-оральному механизму передачи инфекции.

Анализ заболеваемости инфекционным гепатитом в сельских школах позволяет утверждать, что инфекция распространялась в них в основном фекально-оральным путем передачи. При некоторых более интенсивных вспышках, где пищевые и водные пути распространения инфекции не имели места, играл роль, по-видимому, и воздушно-капельный механизм передачи инфекции. Выяснилось, что во время вспышки в сельской местности очень часто именно школьники являлись основными источниками инфекции. В пользу преобладания фекально-орального механизма передачи инфекции среди школьников свидетельствовало следующее: скученность в интернатах, отсутствие условий для соблюдения правил личной гигиены, плохая организация обеспечения питьевой водой, отсутствие текущей и заключительной дезинфекции, отмеченные иногда грубые нарушения санитарных требований в пищеблоках.

Серьезного внимания требует в условиях республики вопрос о заболеваемости инфекционным гепатитом среди больных в противотуберкулезных учреждениях, так как в некоторых из них почти ежемесячно отмечались единичные случаи, а иногда и вспышки. Кроме того, часто регистрировался инфекционный гепатит и среди больных, выписанных из противотуберкулезных стационаров; эти лица, в свою очередь, являлись источниками инфекции для окружающих здоровых людей.

Суммарные данные заболеваемости инфекционным гепатитом по всем противотуберкулезным учреждениям и санаториям республики за 1959—1965 годы показывают, что последняя не отличается выраженными сезонными колебаниями. Общая заболеваемость инфекционным гепатитом в противотуберкулезных учреждениях была повышена в 1960—1961 годах, т. е. в тот период, когда наблюдался общий подъем заболеваемости инфекционным гепатитом в республике. Более подробные клинико-эпидемиологические исследования были нами проведены в двух противотуберкулезных санаториях (Таллинском и Таагепераском). Эпидемиологический анализ показал, что в указанных санаториях на протяжении длительного времени имелись условия, способствовавшие эпидемическому распространению инфекционного гепатита, как среди больных, так и среди медицинского персонала. Часто перемещали больных внутри санаториев без учета конкретной эпидемиологической обстановки, недостаточно проводились дезинфекционные мероприятия. Была отмечена несвоевременная госпитализация больных инфекционным гепатитом в инфекционную больницу; соответствующие отделения не были обеспечены необходимым количеством шприцов и игл, последние не были достаточно очищены от следов крови.

Для предотвращения возникновения новых очагов инфекционного гепатита в некоторых санаториях по нашей рекомендации был проведен ряд мероприятий, направленных на соблюдение должного противоэпидемического режима, проведение поголовной гаммаглобулинопрофилактики, дезинфекции. Осуществление рекомендованного комплекса профилактических и противоэпидемических мер оказалось эффективным, о чем свидетельствует уменьшение заболеваний в течение последующих 6—7 месяцев.

Источниками инфекции в противотуберкулезных учреждениях являлись: 1) больные туберкулезом, поступившие в инкубационном периоде инфекционного гепатита; 2) поздно изо-

лированные желтушные больные и 3) лица, перенесшие безжелтушную форму гепатита.

Для профилактики инфекционного гепатита в противотуберкулезных учреждениях необходимо иметь в виду: предупреждение заноса инфекции в противотуберкулезные учреждения, предотвращение рассеивания инфекции внутри учреждения, учитывая возможность распространения возбудителя фекально-оральным, а также парентеральным путями.

### Применение методов ранней диагностики в эпидемиологии инфекционного гепатита

Наши наблюдения показали, что имеются большие трудности в раннем распознавании инфекционного гепатита, а также выявлении безжелтушных и стертых форм. Учитывая важность этого вопроса, мы провели в эпидемических очагах массовые клиничко-лабораторные исследования и подробные эпидемиологические обследования. Степень практической ценности результатов отдельных методов лабораторных исследований анализировалась с учетом важнейших эпидемиологических факторов: сроков госпитализации заболевших, клинических форм и фаз болезни, тяжести заболевания, наличия и интенсивности желтухи.

Всего под наблюдением находилось 302 больных инфекционным гепатитом, госпитализированных в 1963—1965 гг. в Таллинскую городскую инфекционную больницу. В возрасте от 15 до 49 лет было 69,2% больных, от 50 лет и старше — 22,5% и только 8,3% — в возрасте до 14 лет. Желтушные варианты заболевания составили 84,8%, стертые 11,3% и безжелтушные — 3,9%.

Для изучения количественного соотношения содержания общего, прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови наиболее точным, чувствительным и подходящим методом оказался способ Л. Йендрасика и Р. Клеггорна (R. Schmid, П. Н. Осипов, Н. Б. Тагиева, А. Ф. Блюгер). В работе использованы указанный метод для определения отдельных фракций билирубина сыворотки крови. У здоровых лиц нормой общего билирубина в сыворотке крови по методу Йендрасика при наших условиях надо считать 1,2 мг%, прямого билирубина — 0—0,33 мг% и билирубинового показателя 0—30%.

Выяснилось, что у некоторых больных в продромальном периоде может сравнительно быстро возникать повышение

общего билирубина в сыворотке крови; в этих случаях начало заболевания характеризуется наибольшей остротой. При тяжелом течении средние данные общего билирубина уже в течение первой пятидневки находятся на самом высоком уровне. У других больных происходит кульминация уровня билирубина в крови в сравнительно поздней фазе заболевания, но у большинства больных это происходит все же в начальной фазе желтухи. Нередко отсутствие увеличения печени при высоких показателях билирубина в крови являлось угрожающим симптомом.

При легких формах заболевания и формах средней тяжести в первые пять дней болезни показатель общего билирубина в среднем был ниже, чем во второй пятидневке, уменьшаясь значительно в третьей пятидневке. При тяжелых формах заболевания уменьшение общего билирубина наступало только в пятой пятидневке. При легких формах на втором месяце заболевания общий билирубин в среднем нормализовался к девятой пятидневке, при средней тяжести — к одиннадцатой, а при тяжелых формах даже в конце второго месяца заболевания количество общего билирубина оставалось в пределах 2,0 мг%.

Средние данные общего билирубина при тяжелых формах заболевания в течение первой пятидневки находились в пределах 11,5 мг%, а прямого билирубина — в пределах 7,0 мг%; при заболевании средней тяжести эти показатели составляли соответственно 6,0 и 4,0 мг%, при легких формах — 3,5 и 2,0 мг%. Содержание непрямого билирубина особенно при тяжелых формах заболевания было резко увеличено и колебалось в пределах 2,5—4,3 мг% до шестой пятидневки. Колебательные колебания в содержании непрямого билирубина, начиная с третьей пятидневки не имели особой разницы при легких и средних формах заболевания.

Билирубиновый показатель (отношение прямого билирубина к общему) колебался в разгаре желтухи в пределах 57—76%; при легких формах в периоде уменьшения желтухи этот показатель снижался (от 40 до 25%). По данным А. Ф. Блюгера, в разгаре желтухи билирубиновый показатель приближается к 74%, а в периоде реконвалесценции — к 54%. Полученные нами данные показывают, что нормализация билирубинового показателя (приближение показателя к 0), наступает в очень поздней фазе реконвалесценции, причем при легких формах это происходит значительно раньше, чем при тяжелом течении инфекции. Поэтому наблюдение за билируби-

новым обменом у реконвалесцентов в диспансерном периоде имеет особое значение, особенно в отношении уровня прямого билирубина и билирубинового показателя, для того, чтобы решать вопросы о восстановлении функции билирубинового обмена в печени.

В большинстве случаев отмечен четкий параллелизм между степенью и продолжительностью повышения обеих фракций билирубина в крови и увеличением печени. Степень нарушения билирубиносвязывающей функции печени выражает тяжесть заболевания и свидетельствует, что в фазе выздоровления восстановление ее происходит сравнительно медленно. Поэтому при определении тяжести заболевания, а также начальной фазы выздоровления и полной нормализации билирубинового обмена в организме больного, необходимо комплексно учитывать в сыворотке крови следующие показатели изменения билирубинового обмена: 1) общий билирубин, 2) прямой билирубин (связанный с глюкуроновой кислотой), 3) непрямой (свободный) билирубин, 4) соотношение непрямого билирубина к прямому, 5) билирубиновый показатель в процентах: соотношение прямого или непрямого билирубина к общему. Если процентное соотношение прямого билирубина к общему снижается или наряду с улучшением состояния происходит снижение его в динамике заболевания до нормы (от 20 до 0), то это указывает на переход в фазу выздоровления. По полученным данным, индекс непрямого билирубина к прямому, а также билирубиновый показатель, являются достаточно чувствительными показателями, по которым можно судить об улучшении состояния больного и нормализации билирубинового обмена.

В моче появляются обе фракции прямого (связанного) билирубина — моно- и диглюкуронид-билирубин (С. Н. Соринсон, О. М. Гулина и др.). В работе проводилось изучение значения пробы Розина и Франка для ранней диагностики, а также для диагностики стертых и безжелтушных вариантов инфекционного гепатита.

При поступлении на стационарное лечение у 10% безжелтушных больных наблюдалось выделение билирубина, а при стертых вариантах заболеваний — у 38% больных. Оказалось, что при применении пробы Розина выделение билирубина было обнаружено у 20% больных безжелтушными и стертыми вариантами заболевания (всего обследовано 149 больных). Тем самым было показано, что проба Розина не всегда отражает повышение уровня прямого билирубина в крови, а с дру-

гой стороны, при безжелтушных вариантах заболевания, когда в крови прямой билирубин не был обнаружен, проба Розина иногда была положительной.

Мы применяли одновременно пробу с 0,25% раствором метиленовой синьки и пробу Розина при изучении параллелей между содержанием билирубина в крови и в моче у 132 больных желтушным вариантом инфекционного гепатита и в 6 эпидемических очагах, где было выявлено 43 больных инфекционным гепатитом у 843 школьников. Наблюдения показали, что проба с метиленовой синькой в сравнении с пробой Розина является более чувствительным тестом для определения в моче билирубина. Ею можно определять с достаточной точностью количественные (метод титрования) выделения билирубина в динамике заболевания. Особенно важно использовать эту пробу для распознавания стертых и безжелтушных вариантов заболеваний. Ценность этой пробы повышает и то обстоятельство, что ее можно широко использовать в очагах инфекционного гепатита и в условиях сельских больниц.

Учитывая все эти преимущества, рекомендуем включить в комплекс показателей нарушений билирубинового обмена пробу с метиленовой синькой и внедрить ее в широкую практику. Данные автора не согласуются с мнением З. А. Бондарь и др., которые указывают, что реакция с раствором метиленовой синьки неспецифична для билирубина и может дать положительные результаты в зависимости от других причин при изменениях цвета мочи. Вместе с другими авторами (J. Stokes, J. Neefe, М. Н. Ясиновский, И. А. Кассирский, В. Е. Вишнякова, Р. Ю. Кольнер, Н. И. Нисевич, Б. Г. Ширвиндт, А. М. Кузнецова, Н. Helfferich и др.) следует подчеркнуть чувствительность этой пробы для определения билирубина в моче. Результаты реакции с метиленовой синькой для определения билирубина у соприкасавшихся с больными в очагах инфекции не зависят от изменений цвета мочи вследствие различного содержания других ингредиентов в моче.

По данным литературы некоторыми авторами (Р. Ю. Кольнер, М. А. Ясиновский и др.) обнаружена уробилинурия лишь в 34 и 40% случаев инфекционного гепатита, а другие (З. А. Бондарь, П. Г. Сергиев, Е. М. Тареев, Ш. Я. Лифшиц, Н. Ruge и др.) находили положительную реакцию на уробилин в моче почти у всех больных инфекционным гепатитом. В целях уточнения значения уробилинурии в диагностике различных вариантов инфекционного гепатита была проведена у 302 больных 581 проба Флоранса, которая оказалась положи-

тельной на первой неделе заболевания в 90% случаев, на второй — в 100% случаев, на третьей — в 41% и на четвертой — в 31% случаев. При поступлении больных в стационар нормальный уровень билирубина в крови и положительная проба Флоранса обнаружены у 85% больных с безжелтушным течением заболеваний, а при выписке этих больных из стационара у 33% из них. При стертых вариантах инфекционного гепатита наблюдалось повышение билирубина в крови в пределах 1,3—3,0 мг%. Выделение уробилина с мочой определялось у 93% больных, а при выписке их у 39%. Опыт показал, что проба Флоранса является наиболее чувствительным тестом для определения уробилина в моче и оценки степени нарушения функции пигментного обмена в печени не только при желтушных, но также при стертых и безжелтушных вариантах заболевания. Большое значение имеет проба Флоранса и для ранней диагностики желтушных вариантов инфекционного гепатита в продромальном периоде.

Более широкое использование и высокую оценку в диагностике инфекционного гепатита нашло определение активности ферментов альдолазы и трансаминаз в сыворотке крови. В литературе диагностическое значение этих ферментов при типичных формах инфекционного гепатита освещено достаточно, но применение указанных тестов в диагностике безжелтушных и стертых вариантов заболевания не нашло еще достаточного освещения. Разноречивы литературные данные о значении активности ферментов альдолазы и трансаминаз в ранней диагностике инфекционного гепатита и при определении критериев выздоровления. Поэтому одной из задач данной работы было изучить значение массового определения активности ферментов альдолазы и трансаминаз в эпидемических очагах для раннего выявления в них больных безжелтушными и стертыми вариантами инфекционного гепатита, а также для определения активности болезненного процесса в печени в ранней и поздней фазах заболеваний.

Повышение активности альдолазы сыворотки крови в остром периоде инфекционного гепатита отмечено многими авторами (Г. В. Паникаревская и Р. О. Фридман; А. М. Спассибко; С. М. Барац, Х. З. Зак, Я. М. Штейнбах; Н. В. Сергеев, Г. А. Синайко, В. М. Сухарев и др.). Л. Л. Громашевская, В. И. Демин, В. Н. Шапаренко, А. П. Соколовская указывают, что отсутствие повышенной активности альдолазы не исключает наличия гепатита. По данным В. И. Осипова у 19,7% детей больных инфекционным гепатитом на протяжении всего

периода заболевания отмечалась нормальная активность фермента альдолазы.

По данным литературы верхняя граница нормы активности альдолазы в сыворотке крови находится в пределах от 5 до 12 ед. В настоящей работе представлены результаты исследований для выяснения в каких пределах колеблется норма активности альдолазы сыворотки крови у здоровых лиц. Из 769 здоровых не соприкасавшихся с больными инфекционным гепатитом (доноры — 108, школьники — 178, дошкольники — 87) и у соприкасавшихся (взрослых — 113, школьников — 283) активность альдолазы в сыворотке крови, определенная по микрометоду достигала 12 ед. Последнюю можно с достаточной уверенностью считать в наших условиях верхней границей нормы. Сравнительные результаты микро- и макрометодов определения активности альдолазы в сыворотке крови показали, что у здоровых активность фермента альдолазы по макрометоду достигает 16 ед. Разница результатов этих реакций довольно большая и более целесообразным является применение микрометода, при котором сыворотки крови требуется в 10 раз меньше.

Повторные исследования активности альдолазы в сыворотке крови у 302 больных инфекционным гепатитом позволили установить, что уже в первой пятидневке, как при легких, так и среднетяжелых течениях болезни, отмечалась самая высокая активность альдолазы. Она снижается во второй и третьей пятидневках от начала заболевания, особенно быстро и заметно при легких формах инфекции. При тяжелых формах, в большинстве случаев повышение активности альдолазы достигает максимума в течение третьей пятидневки и затем постепенно нормализуется только к 11—12 пятидневкам заболевания. Нормализация активности альдолазы при легких формах наступает в большинстве случаев к шестой, а иногда и к девятой пятидневкам. Если в течение первой пятидневки заболевания при легких формах активность альдолазы составляла в среднем 41,0 ед., то при средне-тяжелом течении она достигала 47,8 ед., а при тяжелых формах заболеваний наблюдалось повышение ее в первой пятидневке в среднем от 34,0 до 41,8 ед. и только в третьей пятидневке она достигла 63,2 ед.

Нормализация активности альдолазы у больных происходит обычно раньше, чем нормализация уровня билирубина и активности фермента аланиновой трансаминазы. Высокие цифры активности альдолазы при стертых и безжелтушных

вариантах инфекционного гепатита показывают, что не всегда наблюдается выраженная взаимосвязь между степенью нарушения пигментного обмена и активностью фермента альдолазы. По данным работы активность этого фермента в сыворотке крови была повышена при желтушных вариантах заболевания у 96% больных, при стертых желтушных вариантах у 80%, а при безжелтушных вариантах у 69% больных. Наличие у заболевших инфекционным гепатитом в ранние сроки болезни наивысших показателей альдолазы показывает, что определение активности ее у общавшихся с больными в эпидемическом очаге имеет большое эпидемиологическое значение, особенно для выявления больных в преджелтушной фазе заболевания.

В настоящее время при решении вопросов о сроках выздоровления больного обязательно должен учитываться тест определения активности альдолазы, так как иногда в фазе реконвалесценции или при обострении болезненного процесса повышенная активность альдолазы может являться единственным выраженным показателем продолжающегося патологического процесса в печени. Важнейшая эпидемиологическая ценность этого теста заключается в том, что в большинстве случаев он позволяет выявлять безжелтушные варианты инфекционного гепатита до повышения активности трансаминаз.

Из данных литературы видно, что определение активности ферментов аланиновой (АлТ) и аспарагиновой трансаминаз (АсТ) в сыворотке крови предоставляет большие возможности для выяснения активности патологического процесса в печени, особенно при инфекционном гепатите и имеет значение для ранней, а также дифференциальной диагностики этого заболевания (F. De Ritis; K. Vobek, V. Petera и др; P. Ф. Езерский, В. Д. Житарь, В. И. Осипова, Т. А. Веселовская, П. Д. Старшов, З. Г. Безкоровайная, Л. Л. Громашевская, В. И. Демин и др.). Однако до сих пор не уточнены некоторые вопросы, связанные со значением определения активности ферментов трансаминаз в сыворотке крови для ранней диагностики. Даже верхние границы нормы активности этих ферментов расцениваются в различных пределах: от 5 до 50 ед.

Наши наблюдения показывают, что у доноров (170 лиц) активность фермента АлТ колеблется в пределах от 6 до 37 ед., а АсТ в пределах от 9 до 29 ед. Активность АлТ до 30 ед. была обнаружена у 98,8% доноров, а активность АсТ до 30 ед. — у всех. Результаты обследования контактных в очагах инфек-

ции, а также доноров показали, что верхней границей нормы АлТ в сыворотке крови в условиях республики можно считать 40 ед., а АсТ — 35 ед.

Активность фермента АлТ превышала нормальные цифры у 84% из 210 обследованных больных инфекционным гепатитом. В первые десять дней болезни у 86 больных в 10 случаях при легком и безжелтушном течении заболеваний установлены нормальные показатели активности АлТ. У некоторых больных средней тяжести активность АлТ достигала в течение первых десяти дней болезни 368—426 ед. Во второй пятидневке заболевания средние величины активности фермента АлТ составляли при легких формах заболеваний — 147 ед., при средней тяжести — 210 ед. и у тяжело больных — 223 ед. В четвертой пятидневке заболеваний при всех формах его тяжести активность АлТ оставалась еще высокой. Заметно выражена зависимость активности АлТ от тяжести течения инфекционного гепатита, наличия и интенсивности желтухи, а также от степени увеличения печени. На рисунке 2 схематично изображена динамика некоторых клинико-лабораторных показателей в различные периоды типичных и атипичных вариантов течения инфекционного гепатита.

Из 185 обследованных больных инфекционным гепатитом у 83% лиц активность фермента АсТ превышала нормальные цифры. Самые высокие показатели активности АсТ в сыворотке крови больных (132—144 ед.) по общим средним данным выявлены в течение первых трех пятидневок от начала болезни. При тяжелых и средней тяжести случаях заболеваний показатели активности АсТ достигали 179—223 ед. При легких формах резкое понижение показателя АсТ происходит к пятой пятидневке от начала заболеваний, а при средне-тяжелых формах этот показатель снижался позднее.

В большинстве случаев инфекционного гепатита в начале заболевания до 4-й пятидневки активность АлТ была выше, чем активность АсТ, а коэффициент АсТ/АлТ составлял менее единицы. В дальнейшем, в динамике заболевания этот коэффициент приближается к единице, а иногда становится выше ее. Представленные результаты исследований согласуются с данными многих авторов (F. De Ritis, M. Goltorti, G. Giusti; G. Martini, G. Strohmeyer; В. Д. Житарь, Л. Л. Громашевская, В. М. Сухарев и др.), которые нашли, что более чувствительными биохимическими тестами для характеристики функции печени являются определение активности АлТ и АсТ, причем в остром периоде заболевания наибольшее значение имеет оп-

$$\frac{АСТ}{АЛТ} < 1 (-3 \text{ нед.}) > 1$$

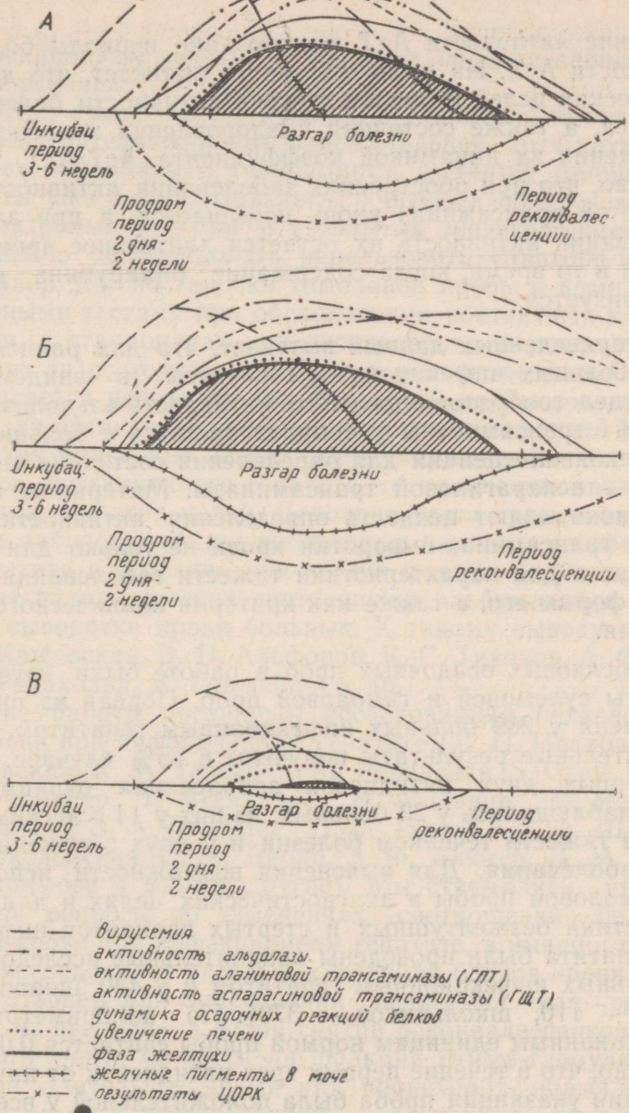


Рис. 2. Динамика клинико-лабораторных показателей на различных периодах инфекционного гепатита:

- А — желтушный вариант, средне-тяжелая форма;
- Б — желтушный вариант, тяжелая форма;
- В — безжелтушный вариант, легкая форма.

ределение активности АлТ, а в поздние периоды болезни — активности АсТ. Из вышеуказанного вытекает, что для диагностических целей и оценки степени активности болезненного процесса, а также состояния выздоровления имеют значение наблюдения за динамикой коэффициента АсТ/АлТ. Автором отмечено, что при обострениях заболевания активность обоих ферментов трансаминаз вновь повышается, а при затяжном заболевании активность их остается длительное время повышенной в то время, когда содержание билирубина в крови нормализуется.

Из приведенных данных вытекает, что для раннего выявления больных инфекционным гепатитом в эпидемических очагах целесообразно определять активность альдолазы и аламиновой трансаминазы у соприкасавшихся с больными, а в фазе реконвалесценции для определения состояния выздоровления — аспарагиновой трансаминазы. Материалы исследований показывают ценность определения активности альдолазы и трансаминаз сыворотки крови не только для диагностики, но и для характеристики тяжести заболевания, клинической формы его, а также как критерия клинического выздоровления.

Из белковых осадочных проб в работе были изучены результаты сулемовой и тимоловой проб. Первая из них была поставлена у 269 больных инфекционным гепатитом, причем положительные результаты получены в 85% случаев. В течение первых двух пятидневок заболевания отрицательные пробы наблюдались у 23 больных, из них у 14 с легким, у 7 со средней тяжести течением болезни и у двух с тяжелым течением заболевания. Для выяснения возможности использования тимоловой пробы в диагностических целях и для ранней диагностики безжелтушных и стертых вариантов инфекционного гепатита были проведены сравнительные исследования у 206 больных инфекционным гепатитом и у 480 здоровых (доноров — 110, школьников — 370). По колориметрическим экстинкционным единицам нормой пробы считается 0,05—0,20. Выяснено, что в течение первых трех пятидневок от начала заболевания указанная проба была положительной у всех больных, составляя в среднем 0,72—0,77 ед. При некоторых случаях, на протяжении первых двух недель болезни верхняя граница реакции достигала даже 1,37 и 1,50 ед. Исследования показали, что тимоловая проба довольно чувствительный тест для обнаружения нарушений белкового обмена в крови боль-

ных инфекционным гепатитом в остром периоде заболевания и в фазе реконвалесценции.

При этом отмечено, что у больных тимоловая проба может оставаться длительное время положительной, хотя активность ферментов альдолазы и трансаминаз, а также билирубиновый обмен уже нормализовались. Учитывая полученные данные в контрольной группе и у больных инфекционным гепатитом можно рекомендовать использовать спиртово-тимоловый раствор для постановки тимоловой пробы в комплексе с ферментными тестами при обследовании контактных в очагах инфекции, в стационарах и в диспансерном периоде при наблюдениях за состоянием больных и реконвалесцентом.

Что касается использования сулемовой пробы в очагах инфекции для обследования контактных с целью ранней диагностики и для выявления легких форм, стертых и безжелтушных вариантов инфекционного гепатита, то по мнению автора она непригодна для этих целей. Довольно часто сулемовая проба в начале заболевания при желтушных вариантах инфекционного гепатита и особенно при легких формах заболеваний не выражает патологических соотношений альбуминов и глобулинов в сыворотке крови больных. К такому выводу пришли и Л. А. Кащевская, В. П. Альфоров, К. С. Тихонов, А. Ф. Блюгер, И. Рейнхольд, Я. Горжейши и др.

Многие работы посвящены исследованиям белкового состава крови при инфекционном гепатите (Л. П. Иванов, Н. И. Червяковский, Е. М. Тареев, Е. М. Ровинская, S. Gray, E. Vargon; В. А. Бейер, Н. Маклачан, И. А. Ойвин, М. Я. Басок, В. И. Ойвин, З. А. Бондарь, П. Г. Ткачев, С. А. Щеглова, Я. И. Соколовская, С. М. Барац, А. Ф. Блюгер, Л. М. Бронз, Т. А. Акинфова и многие другие). Мы стремились уточнить некоторые вопросы об изменениях соотношений белковых фракций крови при инфекционном гепатите, а именно: в какой степени исследование отдельных фракций белков крови может быть критерием для определения показаний для выписки больных из стационара и при снятии реконвалесцентом с диспансерного учета; остается ли фракция гамма-глобулина повышенной длительное время или происходит нормализация ее параллельно с исчезновением характерных клинических симптомов заболевания.

Определение общего белка и фракции белков крови проводилось многократно в динамике, — в острой фазе во время стационарного лечения и в диспансерном периоде у 118 больных инфекционным гепатитом. В разгаре заболевания наблю-

дались резкие изменения в содержании белков крови, особенно в соотношениях альбуминов и глобулинов: гипоальбуминемия и гиперглобулинемия, причем в начале заболеваний общий белок повышался как при легких, так и при средне-тяжелых формах этой инфекции. Гиперглобулинемия определялась главным образом за счет повышения содержания гамма- и альфа<sub>1</sub>-глобулинов. При различных формах тяжести заболевания содержание гамма-глобулина находится уже в первой неделе заболевания на высоком уровне (23,2—26,2%) и остается в последующие недели почти в таких же пределах. Изучение фракций альфа<sub>2</sub>- и бета-глобулинов в динамике в остром периоде заболевания не выявило выраженной тенденции к их повышению или понижению. Постепенная нормализация соотношений отдельных фракций белков крови после выписки больных из стационара происходит в большинстве случаев медленно при хорошем их самочувствии. У некоторых реконвалесцентов, которые длительное время считали себя вполне здоровыми, наблюдались явные патологические изменения в соотношениях отдельных фракций белков крови. Умеренное изменение этих соотношений у реконвалесцентов не может считаться всегда противопоказанием для выписки их из стационара. У большинства реконвалесцентов, которые предъявляли в диспансерном периоде жалобы на плохое самочувствие отмечались выраженные изменения в соотношениях белковых фракций крови. Поэтому при назначении в диспансерном периоде таким больным медикаментозного лечения и диетического питания с содержанием полноценных белков необходимо учитывать изменения белковых фракций крови.

Более чувствительным показателем течения болезни является альбумино-гамма-глобулиновый коэффициент: нижней границей его нормы нужно считать 2,5. Альбумино-глобулиновый коэффициент выше 1,0 является признаком улучшения состояния больного инфекционным гепатитом. По нашему мнению важно определять оба приведенных выше коэффициента, так как один из индексов показывает только соотношение гамма-глобулиновой фракции, а при инфекционном гепатите важно исследовать кроме того патологические сдвиги и в других глобулиновых фракциях.

Следует подчеркнуть, что при инфекционном гепатите характерные патологические изменения белковой фракции крови определяются как в первые дни желтухи, так и у больных со стертыми и безжелтушными вариантами заболевания. Эти изменения продолжаются как после нормализации билируби-

нового обмена, так и после исчезновения токсических явлений. Это, по-видимому, указывает на то, что степень нарушений белкового состава крови не является точным диагностическим признаком интенсивности воспалительного процесса в печени и возможно, что в острой фазе заболевания воспалительный процесс инфекционного происхождения стимулирует функцию ретикуло-эндотелиальной системы на выработку гамма- и альфа<sub>1</sub>-глобулинов.

В лабораторную практику до сих пор внедрено мало показателей, которые свидетельствовали бы о наличии патологических продуктов белкового обмена в моче при различных заболеваниях. Я. А. Кимбаровский, Ф. Вгунс, А. А. Абубакиров, В. Б. Зейтман и другие указывают, что цветная осадочная реакция (ЦОРК) мочи имеет при инфекционном гепатите прогностическое значение и отражает тяжесть течения заболевания. Нами проведена ЦОРК мочи у 406 человек (из них в динамике у 132 больных инфекционным гепатитом) для сравнения результатов ЦОРК мочи и степени нарушений билирубинового обмена, а также для выяснения клинического значения ее в фазе реконвалесценции и в диагностике безжелтушных вариантов этого заболевания. Результаты исследования показали, что ЦОРК мочи остается резко-положительной у многих больных после нормализации билирубина в крови. В первые дни пребывания больных инфекционным гепатитом в стационаре у последних наблюдаются в 2,2 раза чаще положительные результаты ЦОРК, чем при выписке из стационара. Эти данные позволяют и нам рекомендовать ЦОРК в качестве неспецифической реакции, для применения ее не только в стационаре, но и у реконвалесцентов при проведении диспансерных наблюдений, как показатель степени нарушения азотистого (белкового) обмена и тем самым функции печени.

Для обнаружения специфических антигенов и антител в сыворотке крови больных инфекционным гепатитом в литературе рекомендуют применять различные иммунологические реакции. Наиболее широкое применение получила реакция связывания комплемента (РСК) с предварительной адсорбцией вируса на пермутите по методу Я. К. Гиммельфарба. Учитывая важность изучения специфических показателей в эпидемиологии инфекционного гепатита в работе была поставлена РСК у 208 лиц по указанной методике и с применением ингредиентов, полученных из Одесского н/и института вирусологии. У 86 больных инфекционным гепатитом РСК была поставлена повторно с кровью и у 101 больного повторно с

фекалиями. Больных, у которых РСК была положительной с кровью и с фекалиями, оказалось 36%. В 15% случаев РСК с кровью была положительной, а с фекалиями отрицательной, и наоборот, с кровью отрицательной, но с фекалиями положительной — в 33% случаев. При комплексном исследовании обнаружен антиген (вирус) у 84% больных инфекционным гепатитом. Полученные результаты подтверждают, что РСК по методике Я. К. Гиммельфарба является важным тестом для обнаружения вирусоносительства при инфекционном гепатите.

В литературе придается большое значение реакции гетероагглютинации (РГГА) при инфекционном гепатите (А. Д. Алейник, Д. Б. Голубев). Различные авторы использовали при постановке РГГА эритроциты баранов, цыплят, обезьян, человека, кроликов, кур и др. На основании проведенных нами опытов считаем, что более пригодным для РГГА являются эритроциты петухов. РГГА была поставлена повторно с сыворотками 256 больных в разгаре заболевания инфекционным гепатитом, у 169 здоровых лиц и у 830 школьников, соприкасавшихся с больными инфекционным гепатитом. Оказалось, что РГГА с донорскими петушиными эритроцитами является чувствительным тестом при инфекционном гепатите, особенно на второй и третьей неделях заболевания. Она не имеет выраженных параллелей в течение болезни с биохимическими лабораторными тестами, а также корреляции с тяжестью заболевания. Положительная РГГА выявлена чаще среди школьников в тех группах, где наблюдалось повышение активности ферментов альдолазы и трансаминаз. По данным исследований автора РГГА имеет кроме диагностического и эпидемиологическое значение.

Что касается поднятого в литературе вопроса о значении повышения титра анти-О-стрептолизина у больных инфекционным гепатитом (О. И. Воронкова, Е. А. Маркова), то необходимо подчеркнуть важность этого вопроса. До настоящего времени многие вопросы патогенеза различных клинических форм и вариантов инфекционного гепатита остаются еще невыясненными, хотя вирусная природа этой болезни давно общепризнана. Эпидемиологические и клинические особенности при этом заболевании указывают, что факт заражения и вирусоносительства не объясняет возникновения заболеваний различной тяжести или особенностей течения инфекционного гепатита, а весьма вероятно при этом имеют значение очаги т. н. параинфекции, в частности стрептококковой, и состояние

реактивности организма. В. И. Иоффе и W. Köhler рассматривают реакцию анти-О-стрептолизина как специфическую реакцию антиген-антитело для непрямого определения бета-гемолизирующего стрептококка.

В работе были изучены некоторые вопросы о значении повышения титра анти-О-стрептолизина у больных инфекционным гепатитом. Для этих целей определялись титры анти-О-стрептолизина у 817 лиц (при инфекционном гепатите — у 206 больных, у больных ревматизмом — 162, в контрольной группе у 449 человек). У больных активным ревматизмом титры анти-О-стрептолизина были выше 250 ед. в 55%, а в контрольной группе в 8% случаев. У школьников, общавшихся с больными инфекционным гепатитом, повышенные титры наблюдались в 44% случаев. При повторных определениях титра анти-О-стрептолизина у больных инфекционным гепатитом повышенные титры его отмечались в 71% случаев, в первые недели болезни это наблюдалось в 51%, а при выздоровлении в 35% случаев. Повышение титра анти-О-стрептолизина отмечалось значительно чаще у больных с астеническим и псевдоревматическим синдромом, чем с диспептическим синдромом. Не отмечалось выраженных взаимосвязей между тяжестью заболевания инфекционным гепатитом и показателем анти-О-стрептолизина.

По вопросу о значении обнаружения С-реактивного белка у больных инфекционным гепатитом в литературе существуют различные взгляды. Поэтому в работе была поставлена задача изучить частоту обнаружения С-реактивного белка при различных формах и фазах клинического течения инфекционного гепатита. С-реактивный белок определялся у 144 взрослых больных инфекционным гепатитом, у которых последний был обнаружен в 54% случаев. Этот белок при повторных исследованиях был обнаружен в сыворотке крови больных в 70% случаев. Результаты исследования С-реактивного белка и титра анти-О-стрептолизина совпадали у 72% больных. Во время стационарного лечения у больных, у которых отмечалось повышение температуры, анти-О-стрептолизин был повышен в 73% случаев, С-реактивный белок — в 75%, у части из них наблюдалось ускорение РОЭ. Таким образом, некоторые показатели септичности параинфекции, как РОЭ, титры анти-О-стрептолизина, С-реактивный белок, были одновременно или в отдельности положительными у 71% больных инфекционным гепатитом.

У больных активным ревматизмом повышение титра анти-

О-стрептолизина отмечалось с той же частотой, что и у больных инфекционным гепатитом. У доноров и больных шизофренией (контрольные группы) повышение указанного титра наблюдалось лишь в единичных случаях. В школах, где отмечались случаи заболевания инфекционным гепатитом, довольно часто у детей наблюдались увеличенные миндалины, а также повышение титра анти-О-стрептолизина в сыворотке крови. Эти данные показывают, что стрептококковая инфекция наряду с вирусом имеет определенное значение в патогенезе и клинической картине инфекционного гепатита, она может быть, надо думать, способствующим фактором при повреждении ретикуло-эндотелиальной системы и тем самым, по видимому, повышает восприимчивость организма к вирусу инфекционного гепатита.

Для проведения более углубленных клинико-эпидемиологических обследований в очаге инфекции рекомендуется придерживаться схемы, приведенной в диссертации. Кроме того, подчеркивается, что в эпидемических очагах нельзя ограничиваться только сбором эпидемиологических данных от желтушных больных, так как одновременно или до появления вполне выраженного заболевания зачастую в очаге находятся и безжелтушные и субклинические варианты заболевания. Поэтому необходимо безотлагательно проводить клинико-лабораторное обследование всех общавшихся в любом эпидемическом очаге, включая и определение размеров печени у них. Только такое комплексное изучение эпидемического очага может дать более полное представление о характере эпидемического процесса. По опыту автора для выявления и диагностики инфекционного гепатита в преджелтушном периоде и безжелтушных вариантов заболевания более целесообразными и чувствительными являются следующие лабораторные тесты: определение активности фермента альдолазы в сыворотке крови, определение активности фермента аланиновой трансаминазы, проба с метиленовой синькой с мочей, определение содержания уробилина в моче, цветная осадочная реакция мочи (ЦОРК), тимоловая проба, реакция гетерогемагглютинации с донорскими петушиными эритроцитами.

### **Эпидемиологическое значение различных клинических вариантов и форм течения инфекционного гепатита**

Используя комплексно эпидемиологические, анамнестические, лабораторные и данные клинического обследования лиц,

соприкасавшихся с больными в эпидемических очагах, имеются возможности для выявления больных, у которых наблюдаются более легкие формы инфекционного гепатита. Автором было проведено по указанному комплексному методу (с использованием вышеприведенных лабораторных тестов) в течение 1962—1965 годов обследование 2126 школьников в 16 школах республики, где 153 учащихся заболели желтушной формой инфекционного гепатита до проведения нашего комплексного обследования. В процессе изучения этих очагов было выявлено еще 44 больных (таблица 3).

Таблица 3

Результаты клинико-лабораторного обследования общавшихся с больными инфекционным гепатитом в различных школах Эстонской ССР

Школы	Всего обследовано школьников	До обследования заболело	Активно выявлено больных	После обследования заболело
Паливере	129	18	9	—
Рийсипере	145	1	—	—
Лоодна	63	4	4	3
Силла	86	28	9	4
Ранна	26	5	4	—
Куусалу	179	7	2	15
48 шк. гор. Таллина	171	3	5	1
Мярьямаа	477	1	—	—
Йыхви	103	12	3	2
Лазквере	186	17	1	1
Ристи	200	1	—	—
Маарду	41	1	—	—
Козе	81	1	—	—
Поркуни	74	1	—	—
Пийрисааре	66	41	—	—
Кохтла-Ярве	99	12	7	3
Всего	2126	153	44	29

Во время вспышек инфекции в четырех школах всего заболело 102 ученика, т. е. 23% от общего числа школьников. Все больные были госпитализированы. Из числа больных, помещенных в больницу, желтушный вариант отмечен в 70% случаев, стертый — в 13% и безжелтушный — в 17% случаев. Следовательно, заболеваний инфекционным гепатитом проте-

класс	Код-во школы-ников	из них прожили в интернате	1961 г				1962 г				Код-во заболевших	не переболели	из последних чисел 15 VII в интернате	заболели из интерната	
			М Е С Я Ц Ы				М Е С Я Ц Ы								
			IX	X	XI	XII	I	II	III	IV					
I	4	—			•	•			•			2	2	2	—
II	3	—			•	•			•			2	1	1	—
III	12	4		•	•	•	•	•	•	•		8	4	3	4
IV	10	4		•	•	•	•	•	•	•		6	4	3	4
V	20	9		•	•	•	•	•	•	•	•	12	8	4	8
VI	10	6		•	•	•	•	•	•	•		9	1	1	6
VII	16	10		•	•	•	•	•	•	•		10	6	1	6
VIII	11	5		•	•	•	•	•	•	•		3	8	3	3
всего	86	38										52	34	18	31

..... — сроки проведения осмотра

• — увеличение печени

• — повышение титра РГА (1:40 и больше)

▲ — выявленные случаи заболевания

△ — до время осмотра

● — желтушные и стерные варианты

○ — безжелтушные варианты

Рис. 3. Течение вспышки инфекционного гепатита в школе Силла

кающих с желтухой было в 2,4 раза больше, чем протекавших стерто и без желтухи, вместе взятых. В ходе обследований выяснилось, что кроме госпитализированных больных, в школах находился еще 51 ученик, у которых лабораторные данные свидетельствовали о перенесении заболевания без желтухи.

Таким образом, при активном выявлении больных число безжелтушных и стертых вариантов заболеваний по отношению к желтушным выразилось в четырех наиболее крупных эпидемических очагах инфекционного гепатита соотношением 81:72, т. е. почти 1:1. Указанные показатели заболеваемости варьировали в зависимости от ряда условий и причин. Например, в школе Паливере этот показатель составлял 1:1, в школе Лоодна — 1:3, в Таллинской 48-й начальной школе — 3:1, в школе Ранна — 3:1, в школе Силла — 1:5 (рисунок 3). Примененный комплекс методов обследования обеспечил обнаружение вспышки инфекционного гепатита, характеризовавшейся безжелтушным течением, в Мярьямааской средней школе, где обучалось 470 учащихся. В этой школе через пять месяцев после введения внутримышечно в предэпидемическом периоде всем школьникам гамма-глобулина возникли у многих диспептические явления, печень при пальпации оказалась увеличенной и болезненной у 17, а у 29 школьников активность ферментов альдолазы и трансаминаз превышала пределы нормы. Эти данные показывают, что при использовании комплексных клинико-лабораторных методов исследований можно обнаружить как клинические, так и субклинические формы безжелтушных вариантов инфекционного гепатита.

При проведении клинико-лабораторных осмотров и наблюдений за эпидемическими очагами в коллективах автор убедился, что в условиях одного эпидемического очага обнаруживаются различные клинические варианты по выраженности нарушений билирубинового обмена и по степени тяжести заболевания. На основании этих данных была составлена следующая схема, характеризующая различные варианты, формы и течение инфекционного гепатита (рисунок 4).

Для более раннего выявления больных различными вариантами инфекционного гепатита и их изоляции из эпидемического очага необходимо тщательно изучать симптоматику преджелтушного периода заболевания и индивидуально определять своевременность госпитализации выявленных больных. Из 298 больных продромальный период длительностью 1—10

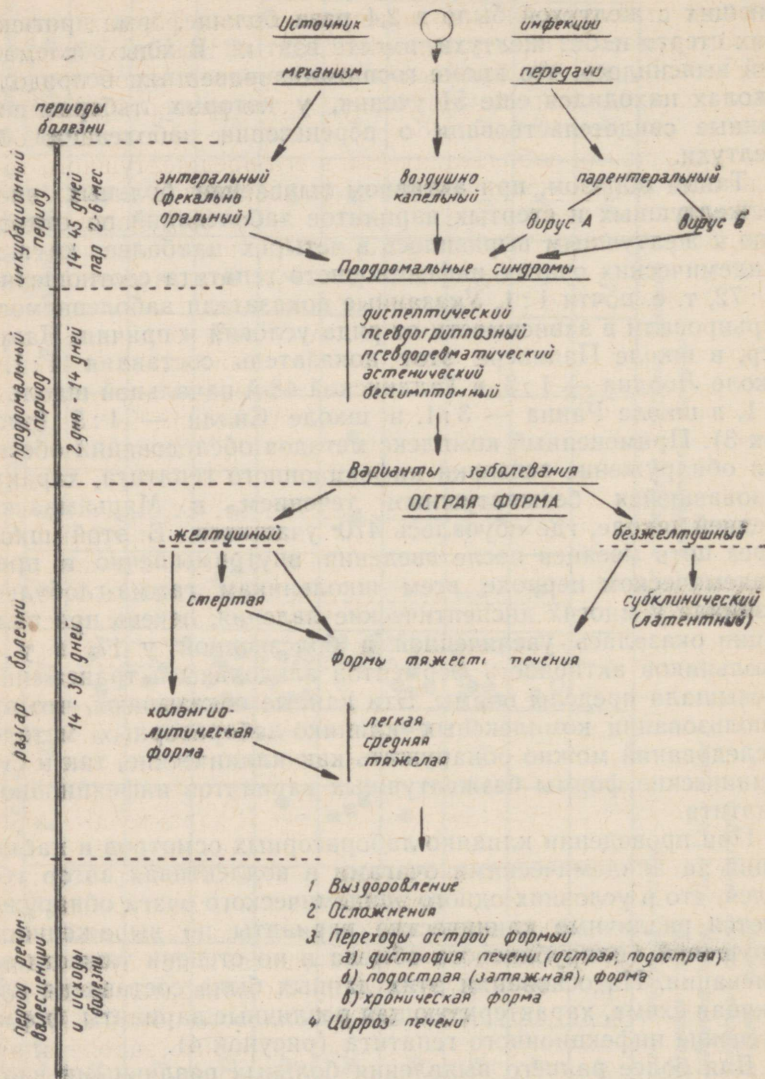


Рис. 4. Схема развития болезни в различные периоды заболевания инфекционным гепатитом

дней был отмечен у 81% больных при легких формах инфекционного гепатита, при средне-тяжелых и тяжелых формах почти у 78%, а у 5% больных период предвестников продолжался более 20 дней. У взрослых он часто развертывался постепенно, а у детей обычно остро. Наиболее частыми и общими признаками заболевания как в его преджелтушном, так и в начале желтушного периода являлись: общая слабость — у 94% больных, понижение аппетита — у 86%, повышение температуры — у 76%, боли в животе (эпигастральные) — у 60%, тошнота — у 59%, рвота — у 28%, боли в суставах — у 22%, поносы — у 4% больных. Увеличение печени при госпитализации обнаружено пальпаторно у 81% больных. Кожные высыпания и зуд имелись только у единичных больных. Период предвестников у наблюдаемых больных характеризовался следующими синдромами: диспептическим — у 60% больных, псевдоревматическим — у 15%, псевдогриппозным — у 10%, астеновегетативным — у 12%; бессимптомно продромальный период протекал у 3% больных.

Эти данные показывают, что уже в начале продромального периода крайне важным в дифференциально-диагностическом аспекте является использование лабораторных методов исследования. Более широкое внедрение в поликлиническую практику определения активности ферментов альдолазы и трансаминаз несомненно значительно поможет осуществлению более раннего выявления и изоляции больных инфекционным гепатитом в той фазе заболевания, когда они являются самыми опасными источниками инфекции для окружающих.

С целью найти более чувствительные и характерные клиничко-лабораторные показатели для выявления безжелтушных вариантов заболевания мы сравнили результаты клиничко-лабораторных тестов у 52 больных стертым желтушным и у 63 безжелтушным вариантом инфекционного гепатита. При этом оказалось, что между этими вариантами нет существенного различия по клиничко-лабораторным показателям за исключением степени нарушения билирубинового обмена. Продромальный период при безжелтушном варианте заболевания значительно короче (в 2—2,5 раза) по сравнению с желтушным вариантом, интоксикация и диспептические расстройства также менее выражены. При бессимптомном течении заболевания больные не предъявляли жалоб и диагноз устанавливался на основании увеличения печени, а иногда селезенки, гипотонии, вегетативной дистонии, положительных осадочных

проб, повышения активности ферментов альдолазы и трансаминаз в сыворотке крови, а также и положительной ЦОРК мочи. Значительная однородность нарушений субъективного и объективного состояния больных, а также общность у них биохимических сдвигов показывают, что патогенетические механизмы безжелтушного и желтушного вариантов имеют много общего между собой.

Изучение влияния поздней госпитализации на течение и тяжесть заболевания показало, что из числа больных легкими формами инфекционного гепатита было госпитализировано после 10 дня от начала заболевания — 23%, из средне-тяжелых — 31% и из тяжелых форм — 44%. В первый день желтухи было госпитализировано только 24%, а позднее — через 5 дней от начала выраженной желтухи — 22% больных. Из легких форм заболевания были госпитализированы через 3 дня после начала желтухи — 41% больных, из средне-тяжелых — 53% и из тяжелых форм — 74% больных. Запоздалая госпитализация больных являлась не только причиной очаговости, но и отрицательно сказывалась на течении болезни. Если длительность заболевания у госпитализированных в течение первых пяти дней болезни равнялась в среднем 34 дням, то при запоздалой госпитализации — позднее 10-го дня — сроки пребывания в стационаре удлинялись в среднем до 48 дней. Таким образом, в наших условиях больных госпитализируют со значительным опозданием и это явно оказывает свое влияние на развитие более тяжелого состояния больного. С другой стороны, это показывает, что лечащие врачи еще недостаточно знают диагностику и симптоматику преджелтушного периода инфекционного гепатита и не используют широко современные лабораторные тесты для уточнения диагноза в продромальном периоде заболевания.

Так как вопросы выявления источников инфекции являются основной задачей в профилактике инфекционного гепатита, то изучались и критерии полного выздоровления больных инфекционным гепатитом. Под наблюдением находился 181 больной инфекционным гепатитом; у них проводились клинико-лабораторные исследования в острой фазе заболевания и в период реконвалесценции (в диспансерном периоде). У 50,8% реконвалесцентов после выписки из стационара в течение 6 месяцев отсутствовали жалобы, а также болезненность и увеличение печени; не наблюдалось также признаков нарушений билирубинового обмена и повышения активности ферментов альдолазы и трансаминаз в сыворотке крови. Кли-

нико-лабораторные наблюдения показали, что у 89 реконвалесцентов, т. е. в 49,2% случаев заболевание в диспансерном периоде продолжалось. При этом выяснилось, что чем тяжелее протекало заболевание, тем более длительное время в диспансерном периоде наблюдались патологические клинико-лабораторные показатели, а также и признаки нарушения самочувствия реконвалесцента. Из лабораторных тестов в этом периоде заболевания более чувствительными являлись тимоловая реакция, цветная осадочная реакция мочи, показательно также уменьшение альбуминов и повышение фракции гамма-глобулинов в сыворотке крови.

Очень высокий процент реконвалесцентов в диспансерном периоде, которые продолжают предъявлять различные жалобы и у которых лабораторные показатели еще не стали нормальными, обязывает врачей-инфекционистов при выписке из стационаров более тщательно определять критерии выздоровления. Последнее способствует более быстрому выздоровлению больного и предупреждает переход заболевания в хроническую форму, что по данным работы происходит в 3,3%, а осложнения в виде ангиохолестита наблюдается в 14% случаев.

Значительный интерес как с эпидемиологической, так и с иммунологической точек зрения представляют повторные заболевания, протекающие с желтухой. В течение 1962—1965 гг. находилось на лечении в Таллинской городской инфекционной больнице 92 таких больных. Хронические гепатиты были отмечены у 9 из них и у 10 оказались обострения или рецидивы инфекционного гепатита. У 73 больных был повторно диагностирован инфекционный гепатит. Оказалось, что повторные заболевания гепатитом могут возникнуть через 3—4 года после первого, но значительно чаще они наблюдались спустя 10 и более лет. Очевидно, что через 10 лет после перенесенного инфекционного гепатита ослабляется иммунное состояние организма в отношении данного возбудителя или имеет место заражение вирусами, иными в антигенном отношении. Каких-либо выводов об иммунитете при сывороточном гепатите не удалось сделать ввиду отсутствия под наблюдением повторных заболеваний этого происхождения.

Что касается клинического значения госпитализации больных инфекционным гепатитом, то необходимо подчеркнуть, что прогноз заболевания тесно связан с качеством лечения, зависит от соблюдения постельного режима и диеты. По мнению автора помимо эпидемиологического значения целью

возможно более ранней госпитализации больных, является предупреждение развития у больных осложнений, рецидивов и перехода болезни в хроническое течение и цирроз печени. Следует считать, что соблюдение постельного режима обязательно не только для больных тяжелыми формами, но и для больных с легкими и безжелтушными формами заболевания, чтобы ускорить сроки выздоровления.

### Изучение источников инфекции и механизмов ее передачи

Для проведения целенаправленных профилактических мероприятий в очаге инфекционного гепатита самым важным звеном является выяснение источника инфекции и механизма ее передачи. В связи с этим в одном из сельских районов Эстонской ССР проанализирована заболеваемость в 58 семьях, в которых заболело 20 взрослых, 63 школьника и один дошкольник. Также изучались источники и механизмы передачи инфекции во время вспышек в местечках Куусалу, Песту, в гор. Выру и еще в трех районах республики в 112 семейных очагах инфекционного гепатита. О роли школьников и дошкольников как источников инфекции свидетельствуют материалы о заболеваемости персонала детских учреждений и домохозяек. В продромальном периоде школьники часто бывают источниками инфекции для взрослых и для дошкольников, а иногда и наоборот, взрослые являются источниками инфекции для детей. Наблюдения над реконвалесцентами показали, что довольно частыми источниками инфекции могут быть не только несвоевременно госпитализированные больные и больные со стертыми и безжелтушными вариантами заболевания, но и выздоравливающие. После выписки больных из стационара в семье или в доме реконвалесцента (181 переболевший) были зарегистрированы в 22 очагах случаи инфекционного гепатита. При этом не наблюдалось различий между реконвалесцентами, у которых диспансерный период протекал с симптомами нарушения функции печени и без них.

Одни авторы указывают (Е. М. Тареев, В. М. Жданов, А. К. Шубладзе, Л. В. Громашевский и др.), что ведущим механизмом передачи инфекции является фекально-оральный механизм, другие утверждают (И. П. Сакулин и А. Ф. Решетникова, И. Качолев, С. Сундэв, Д. Х. Фомин, Е. А. Пакторис, Я. Димитрова, В. Е. Коростелев и др.), что среди взрослых лиц широко распространен парентеральный, а среди де-

тей превалирует воздушно-капельный механизм передачи (Н. Н. Куриков, В. А. Башенин, Г. Г. Стукс, И. Л. Богданов, В. Е. Вишняков, G. Findlay, F. Mc Collum, E. A. Пакторис и др.). Г. П. Николаевский, Г. П. Степанов, Н. Reploh, K. Pri-tavesi утверждают, что влияние водного, пищевого и мушиного факторов передачи инфекции на характер помесячной заболеваемости является сомнительным и подчеркивают, что до сих пор ведущий механизм остается неясным.

Для выяснения способов передачи вируса в распространении инфекционного гепатита среди детей и взрослых в 1966 году проведены более углубленные эпидемиологические и клинические обследования в гор. Таллине и в районе Харью, Кингисеппа и Вильянди. Всего в этих районах в гор. Таллине подверглось изучению 585 больных инфекционным гепатитом (таблица 4). В гор. Таллине у 20% из 361 заболевших инфекционным гепатитом при эпидемиологическом обследовании и по анамнестическим данным отмечено прямое соприкосновение с больными и реконвалесцентами, причем инфицирование могло произойти фекально-оральным путем в результате тесного общения с источником инфекции. У 41% больных не было обнаружено возможностей общения с больными и реконвалесцентами в домашних условиях, а также в учреждениях, где они работали. У них отсутствовали в анамнезе и парентеральные манипуляции. У 39% больных отсутствовали данные о возможности инфицирования путем общения с больными или реконвалесцентами, а в анамнезе их были отмечены в течение 2—6 месяцев до заболевания различные медицинские воздействия, сопровождавшиеся нарушением кожных или слизистых покровов.

В Харьюском районе у 29 из 85 больных имелась возможность общаться с больными инфекционным гепатитом, а у 35 из них в анамнезе в течение 6 месяцев до заболевания отмечались различные парентеральные манипуляции. В Вильяндиском и Кингисеппском районах всего было 139 заболеваний, причем 27 человек болели туберкулезом и находились в санаториях, где получали различные инъекции. В последних районах из 112 больных источник и механизм передачи инфекции был выявлен у 73, а невыявленным оставался у 39 из 139 больных.

Таким образом, в г. Таллине и в указанных районах механизм передачи инфекции был с высокой долей вероятности установлен в 63% случаев, а невыясненным остался у 37% больных, причем фекально-оральный механизм передачи ин-

Таблица 4

Результаты изучения механизмов передачи возбудителя при инфекционном гепатите в городе Таллине и некоторых районах Эстонской ССР в 1966 году (в абс. числах и в %)

Территория	Всего заболевших	Выясненные механизмы передачи					Невыясненные	
		Фекально-оральн. механ. передачи		Парентер. механ. передачи		кол-во	% %	
		Количество		% %	кол-во			% %
		Фекально-оральн.	Фекально-оральн. и парентер.					
гор. Таллин	361	59	11	20	141	39	150	41
Харьуский р-н	85	19	5	28	35	41	26	31
Вильяндский район	95	59	1	63	11	12	24	25
Кингисепский район	44	11	—	26	16	36	17	38
Всего	585	48	17	28	203	35	217	37

фекции установлен в 28%, а вероятный парентеральный механизм в 35% случаев. Учитывая наличие большого количества спорадических случаев заболевания, где источник и механизм передачи инфекции не удалось выяснить, не исключена возможность наличия среди здоровых вирусоносительства, особенно среди лиц, общавшихся с больными и реконвалесцентами.

Эти материалы показывают, что ведущим механизмом передачи инфекции в условиях Эстонской ССР является фекально-оральный. Однако, ряд данных свидетельствует о том, что в соматических больницах городов республики, в противотуберкулезных санаториях и стационарах происходит заражение больных вирусом гепатита и парентеральным путем. Что касается распространения инфекционного гепатита воздушно-капельным путем, то необходимо отметить, что в 1966 году в г. Таллине и в наблюдаемых районах мы не могли установить ни одной типичной вспышки инфекционного гепатита, при которой можно было бы заподозрить распространение инфекции этим путем передачи. Очевидно во время более крупных вспышек инфекционного гепатита в детских учреждениях, где массовые заболевания возникали спустя 15—45 дней после первого заболевания, причем одновременно во многих классах и заболеваемость регистрировалась в течение месяца, а затем резко падала, можно с большой вероятностью предполагать воздушно-капельный механизм передачи инфекции. Такие вспышки мы наблюдали в 1962—1964 годах. Это положение остается в силе только при исключении конкретных данных относительно роли водного или пищевого фактора при передаче инфекции.

На существование парентерального механизма передачи инфекции в условиях республики указывают некоторые аргументы. Проверка состояния инструментов в различных поликлиниках показала, что шприцы и иглы до и после использования их дали в ряде случаев резко положительные бензидиновую и фенолфталеиновую реакцию. Одновременно выяснилось, что для очистки шприцов и игл от следов крови необходима их многократная и тщательная механическая обработка.

Следовательно профилактические мероприятия в отношении заболеваемости инфекционным гепатитом в условиях Эстонской ССР должны быть комплексными: они должны состоять из мер в отношении источников инфекции и мероприятий, направленных на предотвращение фекально-орального, воздушно-капельного и парентерального механизмов пере-

дачи инфекции. Кроме того, необходимо содействовать повышению состояния невосприимчивости организма к вирусу инфекционного гепатита.

### Вопросы гаммаглобулинопрофилактики инфекционного гепатита в Эстонской ССР

Данные многочисленных авторов (J. Stokes, J. Neefe, В. А. Ананьев, А. К. Шубладзе, Т. М. Тарантаев, С. Х. Токарь, К. И. Вершинина, Д. Е. Зибицкер, М. Д. Алейник, Е. Л. Назаретян, С. С. Сротаренко, Е. А. Пакторис, Г. П. Степанов, F. Bruns, W. Havens, K. Raska, M. Drake, C. Ming, Я. Голба, Э. Н. Кибиткина, Т. С. Подседловский, Н. Ф. Боксан и др.) показывают, что гаммаглобулинопрофилактикой можно эффективно воздействовать на эпидемический процесс при инфекционном гепатите. В литературе продолжается дискуссия о рациональных методах введения гамма-глобулина в организм и о начале, устойчивости и длительности его профилактического воздействия.

В Эстонской ССР с 1961 года было начато изучение профилактического действия гамма-глобулина. Одновременно были проведены широкие эпидемиологические (Х. Я. Креек) и клинично-лабораторные (И. К. Рейнару) исследования в эпидемических очагах с применением в целях профилактики гамма-глобулина. Консультантом при проведении этих исследований являлся Е. А. Пакторис.

По эпидемиологическим наблюдениям после внутримышечного введения школьникам в предэпидемическом периоде гамма-глобулина, показатель эффективности гаммаглобулинопрофилактики составлял 5,2, эффект продолжался 5—6 месяцев, причем заметной разницы между применением доз 1,0 и 2,0 мл как в отношении силы, так и длительности действия препарата не было выявлено.

При применении гамма-глобулина во время вспышек инфекционного гепатита, т. е. по эпидпоказаниям под контролем клинично-лабораторных исследований школьников выяснено, что выраженное уменьшение желтушных вариантов инфекционного гепатита отмечалось через 15 дней после введения гамма-глобулина. Из этого вытекает, что для предупреждения возникновения вспышек инфекционного гепатита необходимо вводить гамма-глобулин в эпидемических очагах при возникновении в коллективе первого заболевания, так как

обычно массовая заболеваемость в детских коллективах начинается в среднем через 30 дней после появления первого случая инфекционного гепатита. Наблюдения показали, что гаммаглобулинопрофилактика не устраняет возникновения легких безжелтушных вариантов инфекционного гепатита с кратковременным нарушением самочувствия и наличием воспалительного процесса в печени, при котором не обнаруживается глубоких биохимических изменений. Полученные данные свидетельствуют, что среди привитых профилактический эффект постепенно снижается через 6 месяцев и исчезает через 11—12 месяцев.

Ежегодно, начиная с 1961 года, в сентябре и октябре проводятся в республике внутримышечные прививки гамма-глобулина по 1,0 мл среди организованных дошкольников и школьников первых шести классов. Динамика заболеваемости инфекционным гепатитом в Эстонской ССР за 1955—1968 годы имеет значительные колебания. За последние годы можно отметить явную тенденцию к снижению заболеваемости ниже уровня 1955 и 1959 годов, когда заболеваемость инфекционным гепатитом в республике до применения гаммаглобулинопрофилактики была самой низкой — соответственно 18,8 и 17,3 на 10 000 населения. Однако если до применения массовой гаммаглобулинопрофилактики преобладали заболевания среди детей, то в течение последних четырех лет (1965—1968) отмечается резкое снижение заболеваемости именно среди этих возрастных групп. Показатель заболеваемости в республике в 1965 году был — 17,2, в 1966 г. — 12,0, в 1967 — 11,3 и в 1968 г. — 8,6. При этом основным контингентом больных в настоящее время являются взрослые (рисунок 5).

Так как наблюдения показали, что эпидемический процесс среди взрослых является основным источником заболеваемости детей инфекционным гепатитом, следует считать целесообразным создание в поликлиниках условий для того, чтобы и взрослые лица, соприкасавшиеся с заболевшими или реконвалесцентами могли бы получать инъекции гамма-глобулина для предупреждения заболевания. В отношении применения гаммаглобулинопрофилактики среди детей по эпидемиологическим показаниям сразу же после появления первого случая заболевания в коллективе или в семье необходимо отметить, что в некоторых городах и районах республики гамма-глобулинизация общавшихся проводится еще недостаточно оперативно и широко. Ввиду того, что гамма-глобулин в настоящее время является относительно дефицитным и дорогим препа-

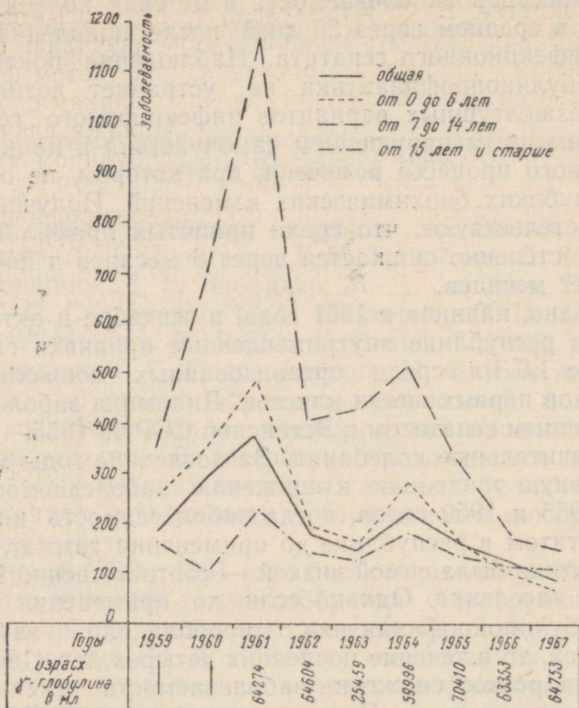


Рис. 5. Соотношение общей заболеваемости гепатитом в Эстонской ССР с заболеваемостью среди дошкольников, школьников и взрослых в течение 1959—1967 гг. и количество израсходованных мл гамма-глобулина (заболеваемость на 100 000 населения)

ратом, наряду с плановым и массовым введением его, большое значение в борьбе с инфекционным гепатитом имеет применение данного метода по эпидемиологическим показаниям.

Считая целесообразным дальнейшее изучение профилактических свойств гамма-глобулина, а также возможности использования его для диагностики инфекционного гепатита, проведены пробы с внутрикожным введением гамма-глобулина 4382 школьникам и 224 больным инфекционным гепатитом. Контрольную группу составили 57 больных дизентерией, 36 больных механической желтухой и 305 доноров. Кожная реакция оценивалась по указаниям авторов этой реакции

(Е. Л. Назаретян, Е. Ф. Карнаухов, И. Ю. Косымов и др.). Диагностическая ценность кожной пробы изучалась в сравнении с данными клинического обследования, учетом ферментативных сдвигов и наблюдений за школьниками, давшими резко положительные кожные реакции. Положительные внутрикожные пробы с нормальным гамма-глобулином у больных инфекционным гепатитом были обнаружены в 79,1% случаев, причем в начале заболевания и в фазе реконвалесценции этот процент значительно уменьшился (В. Г. Рейзенбук). В контрольной группе положительные внутрикожные пробы были обнаружены примерно у 10% лиц. Выраженной зависимости между интенсивностью кожной реакции и тяжестью заболевания отметить не удалось.

При проведении кожной пробы у школьников оказалось, что положительные результаты пробы наблюдались чаще в тех школах, где имело место учащение случаев инфекционного гепатита. Полученные результаты только в некоторой мере позволяют судить о значении этой пробы как подсобного метода ранней диагностики латентных форм инфекционного гепатита и, возможно, для ретроспективной диагностики перенесенных легких форм заболевания. С другой стороны, аллергическая кожная гиперемия развивающаяся в течение 20—30 минут, после внутрикожного введения гамма-глобулина указывают на состояние сенсибилизации организма к аутогамма-глобулину.

Для изучения свойств и эффективности гамма-глобулина в профилактике инфекционного гепатита были проведены сравнительные эпидемиологические и биохимические исследования в 86 школьных и дошкольных учреждениях с применением гамма-глобулина внутрикожно, перорально и внутримышечно. Гаммаглобулинопрофилактикой в предэпидемическом периоде в 1966/67 и 1967/68 учебные годы (в сентябре—октябре месяцах) было охвачено 27 216 детей. В городах Нарва, Вильянди и в Раквереском районе половина детей из каждой группы (класса) получила гаммаглобулин внутрикожно по 0,1 мл, остальным детям гамма-глобулин вводился внутримышечно по 1,0 мл, 3607 детей остались для контроля. Всего среди 11 606 детей, получивших гамма-глобулин внутримышечно, заболело в течение 10 месяцев инфекционным гепатитом 22 человека. Среди 10 379 детей, получивших гамма-глобулин внутрикожно заболело 8, а среди детей, не получивших гамма-глобулина, заболело 117, причем из числа последних заболело 79 детей в городе Нарве. Показатель заболеваемости на 1000 детей в

контрольной группе был — 32,4; в группе получивших гамма-глобулин внутримышечно — 1,9, а внутрикожно — 0,8.

В 30 школах и дошкольных учреждениях г. Тарту введение гамма-глобулина детям проводилось по следующей схеме: каждый первый школьник или дошкольник в коллективе получал гамма-глобулин внутримышечно по 1,0 мл, второй — внутрикожно 0,1 мл, третий — перорально 1,0 мл, четвертый оставался для внутреннего контроля и т. д. Всего в г. Тарту было привито внутримышечно 2373 учащихся, внутрикожно 1250, перорально 1324. 1158 детей не получили гамма-глобулина. Таким образом, под наблюдением в г. Тарту находилось 6105 школьников.

В г. Тарту среди детей, получивших гамма-глобулин, был один случай инфекционного гепатита (гамма-глобулин был введен внутримышечно 1,0 мл) на протяжении 10 месяцев, т. е. с ноября 1967 г. по август 1968 г., а в контрольной группе заболели три школьника и один дошкольник. В то же время в г. Тарту заболеваемость среди взрослых оставалась на прежнем уровне. В течение этого периода инфекционным гепатитом заболело 78 взрослых.

Биохимические исследования после введения гамма-глобулина проводились в течение 6 месяцев шестикратно у детей в трех школах-интернатах, где среди них и окружающих в течение нескольких лет не регистрировались случаи инфекционного гепатита. В школе Рийзипере из 89 школьников 64 получили гамма-глобулин внутримышечно по 1,0 мл, в школе Паливере из 98 школьников 69 — перорально по 1,0 мл и в школе Тапа из 102 школьников 73 гамма-глобулин вводился внутрискожно по 0,1 мл.

Результаты исследования показали, что после введения школьникам гамма-глобулина всеми вышеприведенными методами происходит повышение гамма-глобулиновой фракции в сыворотках крови, а тенденция к повышению указанной фракции наблюдается уже через 15 дней, причем, не отмечается разницы между методами введения гамма-глобулина. Более быстрое и выраженное повышение ее в сыворотках крови отмечалось через 30 дней при пероральном и внутрискожном введении гамма-глобулина. Как при пероральном, так и при внутрискожном введении препарата, нормализация гамма-глобулиновой фракции происходит в течение шестого месяца. Повторное пероральное и внутрискожное введение гамма-глобулина через месяц не вызывало новой стимуляции продукции гамма-глобулиновой фракции. Изменений активно-

сти альдозазы, аланиновой трансаминазы, тимоловой пробы и результатов реакции гетерогемагглютинации не отмечалось, а активность аспарагиновой трансаминазы несколько повышалась аналогично колебаниям гамма-глобулиновой фракции, причем, у некоторых детей она превышала даже верхнюю границу нормы. Если средние арифметические данные показывают явные сдвиги гамма-глобулиновой фракции сыворотки крови у школьников, то колебания показателей (их достоверности) гамма-глобулиновой фракции с помощью вычисления критерия  $\lambda$  по Колмогорову и Смирнову статистически достоверны при пероральном введении гамма-глобулина.

Аналогичные сдвиги гамма-глобулиновой фракции белков сыворотки крови были обнаружены и в контрольных группах во всех указанных школах, причем, это явление было довольно выражено в контрольной группе, которая соприкасалась со школьниками, получившими гамма-глобулин перорально. Широкими эпидемиологическими наблюдениями Х. Я. Креек доказал, что дети в группах внутреннего контроля, где половина детей из каждой группы получила гамма-глобулин, являлись также защищенными от заболевания инфекционным гепатитом, но в меньшей степени, чем привитые.

Полученные данные показывают, что среди непривитых детей, соприкасавшихся с привитыми, наблюдаются аналогичные активные иммунологические реакции. Отсутствие эпидемиологической разницы в эффективности введения различных объемов гамма-глобулина указывает на то, что количество антител в препарате не играет решающей роли, и что в нем, по-видимому, имеется более активный агент, который преодолевает кишечный ферментативный барьер. Эпидемиологические и биохимические исследования не указывают на существенную разницу примененных методов введения гамма-глобулина с целью профилактики инфекционного гепатита и тем самым свидетельствуют о целесообразности применения микродоз путем внутрикожного введения гамма-глобулина, что более экономно.

### **Основные мероприятия для улучшения профилактики инфекционного гепатита в Эстонской ССР**

Исходя из результатов наших исследований, необходимо особое внимание уделять следующим вопросам.

Профилактические мероприятия в отношении инфекционного гепатита должны быть комплексными: они должны вклю-

чать меры в отношении источников инфекции и мероприятия, направленные на разрыв фекально-орального, воздушно-капельного и парентерального механизмов передачи инфекции. Кроме того, необходимо содействовать повышению состояния невосприимчивости организма к возбудителю инфекционного гепатита.

I. Необходимо осуществить меры, направленные на предупреждение передачи инфекции от больных окружающим лицам. В связи с этим требует улучшения организации раннего выявления и изоляции источников инфекции. С этой целью необходимо внедрять следующие мероприятия:

1) При проведении обследований в очаге инфекционного гепатита обычно ограничиваются изучением эпидемиологических и анамнестических данных, касающихся заболевшего, но не уделяют внимания контактным лицам как возможным источникам инфекции. Так как в условиях одного очага инфекции встречаются различные варианты и формы инфекционного гепатита, которые часто остаются невыявленными, то нужно для обследования соприкасавшихся лиц проводить комплекс анамнестических, эпидемиологических, клинических и лабораторных методов исследования, который дает возможность установить различные формы заболевания и тем самым заметно увеличить выявленность заболевших, т. е. обнаружение больных должно быть активным.

2) Наш опыт показывает, что для проведения обследований эпидемических очагов (детских коллективов) целесообразно организовать в более крупных городах межрайонные бригады с целью проведения комплексного обследования. В состав бригады должны входить: эпидемиолог, инфекционист или педиатр, 2 медицинские сестры, 1 лаборант. Одна такая бригада может обследовать 100—120 человек в день.

3) С целью укрепления на современном уровне клинко-лабораторной базы для биохимических исследований и проведения массовых лабораторных анализов для поликлиник необходимо создать в Эстонской ССР при Таллинской и Тартуской инфекционных больницах диагностические лабораторные центры для проведения анализов у больных инфекционным гепатитом, реконвалесцентом и у соприкасавшихся с ними, чтобы концентрировать сбор заразного материала, и тем самым предупредить заражение инструментария во многих лабораториях.

В инфекционных отделениях районных больниц необхо-

димо предусмотреть организацию диагностических боксов и палат.

4) Запоздалая госпитализация больных инфекционным гепатитом является не только причиной очаговости, но и отрицательно сказывается на клиническом течении заболевания. Для ранней изоляции источника инфекции необходимо шире применять в поликлинической практике лабораторные исследования у больных с «гастритом», «гриппом» и другими заболеваниями, чтобы во время продромального периода инфекционного гепатита обеспечить правильное распознавание его.

5) Обязательно необходимо госпитализировать в инфекционную больницу или отделение всех выявленных больных инфекционным гепатитом, в том числе и стертой и безжелтушной формой, а также хроническими формами заболевания в период обострения болезни.

6) Так как наблюдаемые сезонные и периодические подъемы заболеваемости инфекционным гепатитом вызваны, главным образом, передачей инфекции от спорадических случаев заболевания среди взрослых, то необходимо более серьезное отношение со стороны санитарно-эпидемиологической службы к спорадическим случаям для проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

7) Так как в наших условиях фекально-оральный механизм передачи инфекции при этом заболевании является ведущим, необходимо обратить особое внимание на личную и общественную санитарную культуру населения, особенно среди соприкасавшихся с больными инфекционным гепатитом и реконвалесцентами. Особо внимательный контроль за санитарным состоянием необходимо обеспечить в школах, дошкольных детских учреждениях и в первую очередь школьных интернатах. Все вышеописанные меры имеют значение и для разрыва воздушно-капельного механизма передачи инфекции, который в некоторых случаях также играет роль. Важным звеном является и соответствующая санитарно-просветительная работа. Больше надо уделять внимания дезинфекции, особенно в эпидемических очагах (в частности, в противотуберкулезных санаториях и стационарах).

8) Частое обнаружение парентерального механизма передачи инфекции в наших условиях обязывает уделять больше внимания очистке шприцов и игл от следов крови до стерилизации их. Для этого целесообразно проводить следующие мероприятия:

а) в более крупных стационарах и поликлиниках, а также

в противотуберкулезных учреждениях организовать очистку и стерилизацию медицинского инструментария в централизованном порядке;

б) в условиях участковых больниц придерживаться инструкции Министерства здравоохранения Эстонской ССР от 19 января 1967 года, в которой дается методика механической очистки шприцов и игл до их стерилизации;

в) для хронических больных в условиях поликлиник и стационаров обеспечить возможность применения индивидуальных шприцов и игл с маленькими стерилизаторами;

г) для контроля за качеством механической очистки инструментария старшим сестрам и санитарно-эпидемиологическим станциям время от времени проводить на местах бензидиновую или фенолфталеиновую пробы до кипячения инструментов и до использования их для инъекции;

д) крайне важно, чтобы после постановки диагноза «сывороточный гепатит» (который ставится эпидемиологом и инфекционистом совместно), главный врач больницы, в которой произошло заражение, был бы об этом немедленно информирован для принятия соответствующих мер профилактики.

9) Изучение источников и механизмов передачи инфекции в сельских районах территориально по сельсоветам показало, что наряду с установленными путями передачи инфекции наблюдались заболевания с неясным механизмом заражения. По-видимому, инфекция от больного к последующему заболевшему была передана через здоровых лиц, контактировавших с этим заболевшим. Есть основание считать, что наряду с больными гепатитом источниками инфекции являются здоровые вирусоносители.

10) Важное значение имеет налаживание карантинных условий в детских и противотуберкулезных учреждениях при появлении случаев заболевания инфекционным гепатитом.

II. Необходимо осуществить меры, направленные на предупреждение передачи инфекции от реконвалесцентов окружающим лицам. С этой целью необходимо внедрять следующие мероприятия:

1) Большое число больных с остаточными явлениями, осложнениями и переходом острого гепатита в хронический указывает на то, что не всегда соблюдается строго индивидуальный подход при выписке больных из стационара. Продолжение жалоб и нарушения самочувствия после еды, увеличенная и болезненная печень, обнаружение в крови прямого билирубина, в моче — уробилина, повышенная активность

ферментов альдолазы, аланиновой — и особенно аспарагиновой трансаминазы, положительная тимоловая проба, резко положительная цветная осадочная реакция мочи и значительные сдвиги в белковом составе отдельных фракций сыворотки крови — все это является поводом для удлинения сроков пребывания больных в стационаре.

Ввиду того, что в различных лабораториях Эстонской ССР для определения билирубина в сыворотке крови применяются разные методы, которые не являются достаточно чувствительными и точными, рекомендуется перейти на использование методики Иендрасика, которая по нашим и литературным данным является более чувствительной и точной для определения связанного и несвязанного билирубина в сыворотке крови.

2) Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами после перенесения средне-тяжелых и тяжелых форм инфекционного гепатита необходимо проводить в течение года и после этого решать вопрос о снятии их с диспансерного учета в индивидуальном порядке. Ввиду того, что некоторые реконвалесценты могут являться источниками инфекции для окружающих, крайне важно, чтобы врач-инфекционист или эпидемиолог до выписки больного из стационара проводил с каждым из них беседу о возможных путях передачи инфекции.

3) С целью уменьшения количества острых и хронических ангиохолециститов у реконвалесцентов целесообразно подвергать дуоденальному зондированию больных до выписки их из стационара. Уже в стационаре в начальной фазе заболевания начатое лечение определенными антибактериальными препаратами предохраняет переход острого ангиохолецистита в хронический.

4) При наличии постгепатитного синдрома, гепатомегалии или фиброза печени и постгепатитной гипербилирубинемии необходимо проводить такие же лечебно-профилактические меры, как и при хроническом гепатите.

Целесообразно проводить наблюдение за реконвалесцентами и больными хроническим гепатитом и циррозом печени в диспансерном пункте, организованном при инфекционной больнице, чтобы оказать больным более квалифицированную и специализированную врачебную помощь. Это позволит концентрировать больных — возможных источников инфекции — в одном учреждении.

5) Для предупреждения заноса инфекции не допускать «контактных» членов семьи в детский коллектив в течение 45 дней после госпитализации (изоляции) заболевшего инфекци-

онным гепатитом. Только после проведения полного клинико-лабораторного обследования лиц, находившихся в общении с больным решается вопрос о допуске их в детский коллектив.

При допуске в коллектив детей реконвалесцентов или общавшихся с больными из семейных очагов инфекции необходимо учитывать, что они могут быть источниками инфекции для последующих случаев заболевания и они требуют соответствующего обращения.

III. Среди мероприятий, направленных против распространения инфекционного гепатита, важное значение имеет повышение сопротивляемости населения.

При обнаружении спорадических заболеваний, как в сельской местности, так и в городе, всех контактных взрослых и детей необходимо подвергать гаммаглобулинопрофилактике после выявления первого случая инфекционного гепатита. Шире надо применять введение гамма-глобулина в детских учреждениях республики в предэпидемическом сезоне. Поскольку за последние годы заболеваемость инфекционным гепатитом среди детей значительно снизилась, нужно считать целесообразным применение гаммаглобулинопрофилактики и среди взрослых с учетом эпидемиологической обстановки. При этом необходимо проводить дальнейшие исследования по изучению профилактической эффективности гамма-глобулина при внутривенном и пероральном способах введения препарата.

### Выводы

1. Заболеваемость инфекционным гепатитом в Эстонской ССР за 1955—1968 гг. занимала второе место вслед за кишечными инфекциями. Она колебалась в пределах от 8,6 до 37,9 случаев на 10 000 населения, и имела наивысшие показатели в 1957, 1961 и 1964 годах.

Периодичность эпидемического процесса инфекционного гепатита в целом по республике, а также в районах и городах ее, синхронна периодичности этой инфекции в других союзных республиках (за исключением закавказских), а также в Польше, Чехословакии, ГДР, ФРГ и в Нидерландах.

2. Сезонные осенне-зимние подъемы заболеваемости наблюдались среди детей, особенно в возрасте от 7 до 14 лет, в то время, как среди детей до 2-х лет, среди неорганизованных дошкольников и среди лиц старше 50 лет сезонные колебания не отмечались. Максимум заболеваемости падает на ноябрь-

февраль месяцы. Одинаковый уровень заболеваемости детей и взрослых во время летнего периода указывает на равную степень восприимчивости к инфекции этих контингентов населения.

3. У взрослых сезонные колебания заболеваемости были более выражены среди рабочих и в меньшей степени среди работников сельского хозяйства. Если в 1955 году показатель заболеваемости среди сельского населения был в 3,2 раза ниже чем среди городских жителей, то к 1960 году эти показатели почти сравнялись. Среди сельских детей дошкольного возраста наблюдалась низкая заболеваемость инфекционным гепатитом.

4. В годы подъема заболеваемости происходило нарастание в общей сумме заболеваний удельного веса детей, а в годы общего ее спада увеличивался удельный вес спорадических случаев среди взрослых. Очаговость инфекционного гепатита в детских дошкольных учреждениях зависит от степени «закрытости» детского учреждения; реже наблюдаются вспышки этого заболевания в детских домах и яслях, и чаще в детских садах и в яслях-садах. Наиболее интенсивные вспышки возникали в сельских школах и в плохо оборудованных интернатах, где чаще отмечались нарушения санитарно-гигиенического режима.

5. В последние годы в Эстонской ССР наблюдалось учащение случаев инфекционного гепатита в некоторых противотуберкулезных санаториях и стационарах. В большинстве случаев установлено парентеральное распространение инфекции внутри противотуберкулезного учреждения, иногда она распространялась фекально-оральным путем. Данные свидетельствуют об отсутствии или крайне несущественном значении токсического действия антибактериальных препаратов в возникновении гепатита среди больных туберкулезом.

6. При определении тяжести и фазы заболевания инфекционным гепатитом необходимо комплексно учитывать следующие показатели билирубинового обмена: 1) общий билирубин, 2) прямой билирубин, 3) непрямой билирубин, 4) индекс непрямого билирубина к прямому билирубину, 5) билирубиновый показатель: соотношение прямого билирубина к общему в процентах. Степень нарушения билирубин-связывающей функции печени в разгаре желтухи имеет выраженный параллелизм со степенью тяжести заболевания. Прекращение нарушения этой функции в фазе выздоровления

происходит медленно, как при тяжелых, так и при средне-тяжелых, а иногда и при легких формах инфекционного гепатита.

7. Активность фермента альдолазы в сыворотке крови повышена при желтушных вариантах заболевания в 96%, при стертых — в 80%, а при безжелтушных вариантах в 64,9% случаев. Поскольку самые высокие показатели активности альдолазы обнаруживаются уже в продромальном периоде и в начале появления желтухи, то определение активности альдолазы у лиц общавшихся с больными, имеет большое эпидемиологическое значение и должно служить обязательным тестом во всех сомнительных случаях заболевания. Иногда повышенная активность альдолазы в фазе реконвалесценции является единственным показателем продолжения патологического процесса в печени.

8. Активность аланиновой трансаминазы в сыворотке крови в разгаре заболевания повышена у 84%, а аспарагиновая трансаминаза — у 83% обследованных. Чем легче протекает заболевание и менее выражены его клинические симптомы, тем быстрее происходит нормализация активности фермента аланиновой трансаминазы в сыворотке крови, но нередко это происходит после нормализации содержания общего билирубина в крови. Для раннего выявления больных большее значение имеет определение активности аланиновой, чем аспарагиновой трансаминазы.

9. При обследовании лиц, общавшихся с больными и реконвалесцентами более чувствительным тестом из осадочных сывороточных проб надо считать тимоловую пробу со спиртово-тимоловым раствором. Она нормализуется в последнюю очередь. Высокие показатели тимоловой пробы встречаются как при легком, так и при тяжелом течении, а также при безжелтушных и стертых вариантах гепатита, т. е. независимо от тяжести заболевания.

10. Характерные патологические изменения в белковой картине крови наблюдаются уже в первые дни желтухи, а также у больных со стертыми и безжелтушными вариантами заболевания и продолжают еще после нормализации билирубинового обмена и окончания токсических явлений. Наблюдается гипоальбуминемия и гиперглобулинемия; последняя повышена главным образом за счет гамма- и альфа<sub>1</sub>-глобулинов. Относительно в меньшей степени повышены альфа<sub>2</sub>- и бета-глобулины. Общий белок крови повышается постепенно в течение последующих недель заболевания. На первой неделе

болезни как при легких, так и при средне-тяжелых формах заболевания содержание гамма-глобулина находится на высоком уровне (23,2—26,2%) и остается в последующие недели почти в таких же пределах.

11. При диагностике инфекционного гепатита перспективной является реакция связывания комплемента с применением кроличьих специфических иммунных сывороток с предварительной адсорбцией антигена из крови и фекалий на пермутите (РСК по Я. К. Гиммельфарбу). С помощью последней при исследованиях крови и фекалий у больных инфекционным гепатитом только в единичных случаях не удавалось обнаружить антигена в организме больного. Реакция гетероагглютинации с донорскими петушиными эритроцитами является неспецифическим тестом. Она бывает положительной в большинстве случаев во второй и третьей неделе заболевания, а также в эпидемических очагах у общавшихся с больными: Поэтому считаем, что РГГА имеет, кроме диагностического, еще большее эпидемиологическое значение.

12. Частое обнаружение одновременного повышения титра анти-О-стрептолизина и наличия С-реактивного белка в сыворотке крови больных инфекционным гепатитом, особенно при лихорадочных состояниях и псевдоревматическом и бессимптомном течении продромального периода, указывает на то, что при лечении этих больных необходимо применять и антибактериальные препараты для подавления сопутствующей инфекции.

13. Эффективным диагностическим методом в очагах инфекционного гепатита является проведение комплексных анамнестических, эпидемиологических, клинических и лабораторных исследований. Их необходимо осуществить среди общавшихся с больными повторно 2—3 раза с промежутками в 12—15 дней. При активном выявлении больных соотношение безжелтушных и стертых вариантов к желтушным в школьных очагах инфекционного гепатита составляет в среднем 1 : 1, причем этот индекс может варьировать в широких пределах в различных эпидемических очагах в зависимости от ряда условий и причин.

14. Более чувствительными лабораторными тестами для выявления в эпидемических очагах стертых и безжелтушных вариантов и больных инфекционным гепатитом в продромальном периоде являются: 1) определение активности фермента альдолазы и аланиновой трансаминазы в сыворотке крови, 2) тимоловая проба, 3) определение содержания прямого би-

лирубина в крови, 4) проба с метиленовой синькой для определения билирубина в моче, 5) проба Флоранса для обнаружения уробилина в моче, 6) определения степени токсикоза и нарушений азотистого (белкового) обмена — цветная осадочная реакция мочи.

15. При стертых желтушных и безжелтушных вариантах инфекционного гепатита нет существенного различия в клинико-лабораторных показателях, кроме степени нарушения билирубинового обмена. Однородность нарушений субъективного и объективного состояния больных, а также эпидемиологические данные и биохимические сдвиги показывают, что патогенетические механизмы безжелтушных вариантов имеют много общего с желтушными вариантами заболеваний.

16. В Эстонской ССР основным критерием при выписке больных из стационара является нормализация билирубина в крови. В связи с этим выписываются больные с различными болезненными симптомами, в том числе положительная тимоловая проба отмечается у 48,5%, ангиохолецистит у 14,4%, а у 5% выявлено хроническое течение болезни. Чем тяжелее протекало заболевание, тем более длительное время в диспансерном периоде наблюдались патологические клинико-лабораторные показатели.

Реконвалесценты являлись вероятными источниками инфекции в 12,2% случаев в диспансерном периоде и после него, при этом не наблюдалось разницы между реконвалесцентами, у которых диспансерный период протекал с наличием симптомов нарушений функции печени и реконвалесцентами без этих симптомов.

17. Полученные данные подтверждают, что в продромальном периоде болезни школьники часто бывают источниками инфекции не только для других учащихся, но и для взрослых и для дошкольников. Это особенно бросалось в глаза в сельских условиях. При этом установлено, что стертые и безжелтушные варианты инфекционного гепатита являются в эпидемическом процессе промежуточными звеньями между заболеваниями, протекающими с выраженной желтухой.

18. В 1966 г. при обследовании 585 больных инфекционным гепатитом в 28% случаев был установлен возможный контактно-бытовой механизм передачи инфекции, возможный парентеральный — в 35% случаев, невыясненным остался в 37% случаев. На селе при стационарном или поликлиническом лечении, а также у детей парентеральный механизм передачи

инфекции наблюдались редко, но у взрослых, особенно в городах, он достиг 40%.

19. По нашим наблюдениям воздушно-капельный механизм передачи при распространении инфекционного гепатита не имел существенного значения. Он играл роль только при некоторых вспышках в детских коллективах, где характер последних имел все признаки воздушно-капельной инфекции. Таким образом, в условиях Эстонской ССР необходимо проводить профилактические мероприятия в отношении инфекционного гепатита, главным образом, для предупреждения фекально-орального, а также парентерального механизмов передачи инфекции.

20. Широкое применение в детских коллективах гамма-глобулина внутримышечным введением его по 1,0 мл в предэпидемическом периоде является эффективным профилактическим методом в борьбе с инфекционным гепатитом, оказывающим влияние и на сезонность заболеваемости гепатитом. Максимальное профилактическое действие гамма-глобулина в отношении желтушных вариантов инфекционного гепатита начинается через 14 дней после введения препарата и продолжается в течение 6—7 месяцев; но через 11—12 месяцев профилактический эффект среди привитых полностью прекращается.

21. Эпидемиологические и биохимические исследования показывают, что не отмечается выраженной разницы между профилактической эффективностью внутрикожного, перорального и внутримышечного методов введения гамма-глобулина. Выраженное повышение гамма-глобулиновой фракции в сыворотках крови наблюдается через 30 дней при внутримышечном, пероральном и внутрикожном введении гамма-глобулина; нормализация гаммаглобулиновой фракции происходит при внутрикожном введении через два месяца, а при пероральном и внутримышечном введении на шестом месяце.

22. Отсутствие в профилактическом эффекте разницы между внутримышечным введением макродозы (1,0 мл) и внутрикожным введением микродозы (0,1 мл 10%) и почти одинаковый эффект стимуляции продукции гамма-глобулиновой фракции в сыворотке крови показывает, что доза антител (белка) в гамма-глобулине при парентеральном введении не играет решающей роли; можно допустить существование в гамма-глобулине более активного агента, который преодолевает при пероральном введении кишечный ферментативный барьер.

23. Отдаленные результаты влияния ежегодных прививок гамма-глобулином, начиная с 1961 по 1967 годы, изменили возрастную структуру заболевших. В годы до применения массовой гаммаглобулинопрофилактики заболеваемость среди детей была высокой, а в последние годы основным контингентом больных являются взрослые. Одновременно наблюдалось в течение этих лет и общее снижение заболеваемости инфекционным гепатитом в республике в 3,6 раза.

## СПИСОК

опубликованных работ, в которых отражены материалы диссертации:

1. Рейнару И. К. — Этиология и профилактика инфекционного гепатита в настоящее время. Ньюкогуде Ээсти Тервисхойд (Здравоохранение Советской Эстонии), 1961, 1, 26—29 (на эст. яз.; резюме на русск. яз.).

2. Рейнару И. К., Белошапкина Т. А., Кричевская Л. С. — Реакция гетерогемагглютинации при болезни Боткина. Тезисы докл. XV научн. сессии ин-та вирусологии им. Д. И. Иванова АМН СССР, М., 1962, 76—77.

3. Рейнару И. К. — Симптоматология и диагностика безжелтушных и стертых форм инфекционного гепатита. Ньюкогуде Ээсти Тервисхойд, 1963, 1, 21—24 (на эст. яз.; резюме на русск. яз.).

4. Рейнару И. К., Креек Х. Я., Мартинсон М. О. — Соотношение желтушных, стертых и безжелтушных форм болезни Боткина в школьных очагах. Сб. докл. IV научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1963, 198—201.

5. Рейнару И. К., Креек Х. Я. — О методике проведения обследования учащихся во время вспышек болезни Боткина. Сб. докл. IV научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1963, 214—218.

6. Мединский Г. М., Рейнару И. К., Васильева К. А., Урман И. С., Луценко Л. П. — Об эпидемиологических особенностях болезни Боткина в туберкулезном стационаре г. Таллина. Сб. докл. IV научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1963, 214-218.

7. Рейнару И. К., Белошапкина Т. А. — Результаты применения реакции гетерогемагглютинации в школьных очагах болезни Боткина. Сб. докл. IV научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1963, 219—223.

8. Рейнару И. К., Белошапкина Т. А., Нярска Э., Кричевская Л. С. — Реакция гетерогемагглютинации и болезнь Боткина. Ньюкогуде Ээсти Тервисхойд, 1963, 5, 10—13 (на эст. яз.; резюме на русск. яз.).

9. Мединский Г. М., Рейнару И. К., Май Р. И. — Клинико-лабораторные параллели при болезни Боткина. Тезисы докл. III съезда терапевтов Эст. ССР, Таллин, 1964, 50—51.

10. Рейнару И. К., Белошапкина Т. А., Кричевская Л. С. — К вопросу о реакции гетерогемагглютинации при болезни Боткина. Сб. докл. научн. конфер. ин-та вирусологии АМН СССР, вып. IX, Москва, 1964, 71—75.

11. Ильвес Х. Г., Рейнару И. К., Май Р. М. — Значение некоторых серологических реакций в диагностике эпидемического гепатита. Матер. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1964, 78—79.

12. Каллас С. Ю., Рейнару И. К., Май Р. И. — Анти-О-стрепто-

лизин при эпидемическом гепатите. Матер. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1964, 79—81.

13. Каллас С. Ю., Рейнару И. К., Юдейкина Д., Май Р. И. — Значение титра анти-О-стрептолизина при различных заболеваниях. Матер. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1964, 81—83.

14. Медицинский Г. М., Рейнару И. К. — Особенности распространения инфекционного гепатита в школах Эстонской ССР. Матер. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1964, 88—89.

15. Рейнару И. К., Креек Х. Я. — К вопросу о выявлении безжелтушных и стертых форм эпидемического гепатита в школьных очагах инфекции. Матер. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1964, 95—97.

16. Аллмяги Т. К., Милендер В. П., Рейнару И. К., Медицинский Г. М., Креек Х. Я. — Кликоэпидемиологические особенности вспышки эпидемического гепатита в поселке Куусалу. Матер. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1964, 76—77 и в сб. докл. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены. Таллин, 1965, 87—90.

17. Ильвес Х. Г., Рейнару И. К., Май Р. И. — Изучение диагностической ценности некоторых серологических реакций при эпидемическом гепатите. Сб. докл. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1965, 91—98.

18. Каллас С. Ю., Рейнару И. К., Май Р. И. — О выявлении анти-О-стрептолизина у больных эпидемическим гепатитом. Сб. докл. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1965, 99—104.

19. Каллас С. Ю., Рейнару И. К., Юдейкина Д., Май Р. И. — О сдвигах титра анти-О-стрептолизина при различных заболеваниях. Ньюкууде Ээсти Тервисхойд, 1965, 3, 201—203 (на эст. яз., резюме на русск. яз.).

20. Медицинский Г. М., Рейнару И. К. — Характеристика распространения эпидемического гепатита в школах Эстонской ССР. Сб. докл. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1965, 118—125.

21. Рейнару И. К., Май Р. И., Лоскутова Ю. П. — Сравнительные показатели ЦОРК мочи и пигментного обмена у больных эпидемическим гепатитом. Матер. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1964, 97—98 и в сб. докл. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1965, 142—152.

22. Рейнару И. К. — Диета детей переболевших эпидемическим гепатитом. Ньюкууде Ээсти Тервисхойд, 1965, I, 53—55 (на эст. яз., резюме на русск. яз.).

23. Рейнару И. К., Черницкая Е. П. — О некоторых эпидемиологических особенностях болезни Боткина в Эстонской ССР. Матер. республ. съезда эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов и гигиенистов посвящ. XXV годовщ. Эстонской ССР, Таллин, 1965, 88—91.

24. Рейнару И. К., Воробьева А. И., Черницкая Е. П. — Особенности эпидемического процесса болезни Боткина в сельской местности Эстонской ССР. Матер. XVIII научн. сессии ин-та вирусологии им. Д. И. Иванковского АМН СССР, Москва, 1965, 62—64.

25. Кимбаровский Я. А., Рейнару И. К. — О механизме цвет-

- ной осадочной реакции мочи (ЦОРК). Сб. докл. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1965, 105—110.
26. Мединский Г. М., Рейнару И. К., Кричевская Л. С., Май Р. И. — Клинико-лабораторные параллели при эпидемическом гепатите. Сообщение I. Изменение пигментной и белковой функции печени. Сб. докл. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1965, 126—132.
27. Мединский Г. М., Рейнару И. К., Кричевская Л. С., Май Р. И. — Клинико-лабораторные параллели при болезни Боткина (эпидемическом гепатите). Сообщение II. Изменения ферментной активности сыворотки крови, реакция гетеромагглютинации. Сб. докл. V научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1965, 133—141.
28. Рейнару И. К. — Диагностика парентерального гепатита. Ньюкуде Ээсти Тервисхойд, 1965, 5, 323—326 (на эст. яз.; резюме на русск. яз.).
29. Каллас С. Ю., Рейнару И. К., Лепнева С. М., Савельева Т. А., Май Р. И., Ныгес М. М., Метсалу Э. И. — Изменения белкового состава крови и некоторых лабораторных показателей у реконвалесцентов инфекционного гепатита. Сб. докл. VI научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1966, 136—139.
30. Рейнару И. К., Луценко Л. П., Май Р. И. — Некоторые данные по вопросу эпидемиологии парентерального гепатита. Сб. докл. VI научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1966, 147—151.
31. Рейнару И. К., Май Р. И. — Особенности течения стертых и безжелтушных вариантов инфекционного гепатита. Сб. докл. VI научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, 1966, 152—157.
32. Рейнару И. К., Каллас С. Ю., Лепнева С. М., Савельева Т. А., Май Р. И., Луценко Л. П., Метсалу Э. И., Ныгес М. М. — Результаты клинико-лабораторных и эпидемиологических обследований реконвалесцентов инфекционного гепатита в диспансерном периоде. Сб. докл. VI научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1966, 158—161.
33. Рейнару И. К., Васильева К. А., Руут Ю. К., Нахе Л. К., Рауд С. К. — Результаты внутрикожного применения гамма-глобулина в диагностике и профилактике инфекционного гепатита в школах двух городов Эстонской ССР. Тезисы докл. научн. конфер. при акад. группы действ. члена АМН СССР проф. Е. М. Тарева. Вопросы клиники и профилактики эпидем. гепатита. Москва, 1967, 110—115.
34. Белокоп В. Н., Рейнару И. К. — Наблюдение за ферментурией (альдозаза и трансминаза) у больных инфекционным гепатитом. Тезисы докл. научн. конфер. при акад. группы действ. члена АМН СССР проф. Е. М. Тарева. Вопросы клиники и профилактики эпидем. гепатита. Москва, 1967, 138—140.
35. Рейнару И. К., Каллас С. Ю. Инфекционно-токсикоаллергические проявления при инфекционном гепатите. Матер. Эстонской республ. конфер. по аллергологии, Тарту, 1967, 55—57.
36. Рейнару И. К., Каллас С. Ю. — Роль биохимических исследований в ранней диагностике желтушных и безжелтушных вариантов гепатита. Тезисы докл. III биохим. конфер. Белорусской, Латвийской, Литовской и Эстонской ССР, т. II, Минск, 1968, 506—509.

37. Рейнару И. К., Каллас С. Ю. — Вопросы сенсбилизации эритроцитов для реакции гетероагглютинации и результаты капилляро-прегнипитации при инфекционном гепатите. Сб. докл. научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены. Таллин, 1968, 105—108.

38. Белокоп В. Н., Рейнару И. К. — О значении ферментурии при инфекционном гепатите. Сб. докл. научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол. микробиол. и гигиены, Таллин, 1968, 91—93.

39. Белокоп В., Рейнару И. — О современных возможностях изучения билирубинового обмена. Ньюкогуде Ээсти Тервисхойд, 1958 (в печати).

40. Рейнару И. К. — О свойствах гамма-глобулина при введении его различными методами с целью профилактики инфекционного гепатита. Сб. докл. научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1968, 103—105.

41. Рейнару И. К. — Гамма-глобулин. Ньюкогуде Ээсти Тервисхойд, 1968, 5, 367—370 (на эст. яз.; резюме на русск. яз.).

42. Рейнару И. К., Каллас С. Ю., Мяртин Я. К., Васильева К. А., Рауд С. К., Михайлова Л. М., Алексеева Э. Ф., Андреева В. М., Горомулинский Н. Н., Бородин Г. А., Щелнин Д. Г. — Результаты изучения внутрикожного и перорального применения гамма-глобулина с целью профилактики инфекционного гепатита. Матер. научн. сессии, Одесса, 1968, (в печати).

43. Рейнару И., Луценко Л., Милендер В., Ныгес М. — Эпидемиологические особенности сывороточного гепатита в Эстонской ССР. Ньюкогуде Ээсти Тервисхойд, 1968, 5, 323—326 (на эст. яз.; резюме на русск. яз.).

44. Рейнару И. К., Урман И. С., Луценко Л. П., Милендер В. В., Нахе А. К., Туулинг Ы. И., Рейзенбук В. Г., Белокоп В. Н., Горомулинский Н. Н., Май Р. И. — Результаты выяснения основных механизмов заражения инфекционным гепатитом. Сб. докл. научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены. Таллин, 1968, 108—112.

45. Мяртин Я. К., Рейнару И. К., Горомулинский Н. Н. — Отдаленное влияние гамма-глобулинопрофилактики на заболеваемость инфекционным гепатитом в Эстонской ССР. Сб. докл. научн. конфер. Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены. Таллин, 1968, 97—100.

46. Рейнару И. К. — Биохимические изменения в сыворотке крови при введении гамма-глобулина различными методами. Матер. всесоюзной конфер. «Диагностика и лечение кишечных и вирусных инфекций». 1-й Ленингр. медиц. ин-т. Ленинград, 1968 (в печати).

#### Результаты исследований по диссертации доложены:

— на научных конференциях Таллинского н.-и. ин-та эпидемиол., микробиол. и гигиены, Таллин, 1962; 1964; 1966; 1968;

— на юбилейном заседании (50 лет) Тартуской городской клинической инфекционной больницы, Тарту, 1962;

— на XV научной сессии института вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР, Москва, 1962;

— на III съезде терапевтов Эстонской ССР, Таллин, 1964;

— на республиканском съезде эпидемиологов, микробиологов, инфек-

ционистов и гигиенистов, посвященного XXV годовщине Эстонской ССР, Таллин, 1965;

— на XVIII научной сессии института вирусологии им. Д. И. Ивановского АМН СССР, посвященной проблеме эпидемического гепатита, Москва, 1965;

— на заседании Таллинского научного общества эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов и гигиенистов им. И. И. Мечникова, Таллин, 1965;

— на Эстонской республиканской конференции по аллергологии, Тарту, 1967;

— на конференции, посвященной вопросам клиники и профилактики эпидемического гепатита и других вирусных поражений печени и их исходов организовано академической группы действительного члена АМН СССР проф. Е. М. Тареева, Москва, 1967;

— на XXI научной сессии института вирусологии Д. И. Ивановского и II научной сессии Одесского института вирусологии и эпидемиологии им. И. И. Мечникова, Одесса, 1968.

### Методические указания и научно-популярные материалы:

1. Рейнару И. — Инфекционный гепатит (на эст. яз.), Тарту, 1964.

2. Бакман С. М., Васильева К. А., Креек Х. Я., Май Р. И., Мединский Г. М., Рейнару И. К., Соколова Л. А., Таммепылд Э. К., Черницкая Е. П. — Инфекционный гепатит. Методическое пособие, под общей редакцией И. К. Рейнару, Таллинский н.-и. ин-т эпидемиол., микробиол. и гигиены. Труды I, Таллин, 1967.

3. Рейнару И. — Памятка выздоровления от инфекционной желтухи (на эст. яз.), Таллин, 1968.

4. Памятка перенесшему болезнь Боткина. Под редакцией И. Рейнару, Таллин, 1968.

5. Методические указания по снижению заболеваемости эпид. гепатитом (болезнью Боткина) в г. Таллине. Утверждена зав. отд. здравоохран. СДТ г. Таллина Маурером 17 ноября 1962 г. Соавт.: Г. М. Мединский, И. С. Урман.

6. Методические указания о профилактике парентерального (сывороточного) гепатита. Утверждена зам. министра здравоохран. Эст. ССР О. Таммом 19 января 1967 г. Соавт.: Н. Н. Горомулинский, В. Н. Белокоп.





Бесплатно.

TÜ RAAMATUKOGU



1 0300 00422773 4