13. Широбоков В.П. Сравнительное изучение биологических свойств вирусов Коксаки и их селекционированных вариантов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Киев, 1977. – 36 с.

14.Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич Л.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Экспериментальные исследования. Клинические испытания. Анализ фармацевтического рынка. – К.: Морион, 2000. – 319 с.

15. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. – К.: Вища школа, 1991. – 271 с.

16. Широбоков В.П., Корнюшенко О.М., Мельник В.В. та ін. Дисоціація ентеровірусів – новий генетичний феномен // Журнал АМН України. – 1996. – Т. 2, № 3. – С. 387-402.

17.Lansdown B. G. Influence of time of infections during pregnancy with coxackievirus B3 on maternal pathology and foetal growth in mice // Br. J. Exp. Path. – 1985. – V. 56, N 119 A. – P. 436-442

CHARACTERISTIC FEATURES кF PATHкGENESIS кF EXPERIMENTAL INTRAUTERINE ENTERкVIRUS INFECTIкN

O.I. Yevtushenko

SUMMARY. The article introduces the results of study of Coxackie B3 virus infection influence of pregnant mice on condition of fetuses and neonates. It is established, that the viruses Coxackie B3 are able to penetrate intensively into placenta and fetuses of mice. Intrauterine Coxackie B3 virus infection of mice induces the destruction of fetuses, stillbirths, authentic decrease of fetuses and placenta mass. Maximum embryopathogenisity is the characteristic of genetical variant Abent⁻ of a Coxackie B virus population.

© Андрейчин М.А., 2005
УДК 616.9-02

М.А. Андрейчин

НОВІЕТІОЛОГІЧНІФОРМИІНФЕКЦІЙНИХХВОРОБ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

За останні 25 років біологічні науки збагатились методами досліджень, які здійснили справжню науково-технічну революцію в пізнавальному процесі. Арсенал діагностики інфекційних хвороб поповнили принципово нові методи: імуноферментний і радіоімунний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція. Вдалось розшифрувати молекулярну організацію багатьох збудників і відкрити низку нових патогенів.

Вчення про інфекційні хвороби набуло такого бурхливого розвитку, що навіть висококваліфіковані фахівці в цій галузі медицини не встигають опанувати нові знання. Тому метою нашого аналітичного огляду було узагальнити основні здобутки в розшифруванні низки нозологічних і клінічних форм й висвітлити їх загальномедичне значення.

Починаючи з 80-х років минулого століття і дотепер відкрито понад 30 раніше не відомих патогенних пріонів, вірусів, хламідій і бактерій та довести їх етіологічну роль у патології людини (табл. 1). Завдяки цьому палітра інфекційних хвороб людини істотно розширилась. Найбільше місце серед них посіли вірусні інфекції.

Пріонові хвороби. Пріони – новий клас інфекційних агентів, які складаються лише зі змінених (патогенних) власних білкових молекул. Вони не містять нуклеїнових кислот і цим відрізняються від усіх інших відомих мікроорганізмів. Відкриття пріонів стало науковою сенсацією XX століття.

Встановлено, що протеїн-пріон (PrP) є глікопротеїдом з молекулярною масою 33-35 kD, який кодується єдиним геномом, розташованим у людини в 20-й хромосомі. Найвищу концентрацію PrP виявлено в нейронах, але його можуть синтезувати й багато інших клітин організму. Цей білок існує у двох формах: у вигляді нормальної неінфекційної форми, яка виявляється в головному мозку як у нормі, так і при патологічних станах (позначається як клітинний протеїн-пріон, або PrP-c); у вигляді його ізоформи, або PrP-Sc (від *scrapie* – тремор овець), яка вважається патологічною інфекційною формою, що накопичується в головному мозку тільки людей і тварин, котрі хворі на спонгіформну (губчасту) трансмісивну енцефалопатію. Патогенні пріони є мутантами PrP-c. На сьогодні встановлено 18 різних мутацій гена PrP людини, які асоційовані з різними пріоновими хворобами.

Таблиця 1

Збудники інфекційних хвороб, відкриті за останні 25 років

Рік	Етіологічний чинник	Хвороба
1980	HTLV-1 (*human T-cell lymphotropic virus*)	Гострий лейкоз із Т-лімфоцитів (ATL), тропічне спастичне ураження (TSP), мієлопатія, поєднана з HTLV-1 (HAM)
1982	HTLV-2	Лейкоз
1982	*Borrelia burgdorferi*	Бореліоз (хвороба Лайма)
1983	HIV-1, HIV-2	ВІЛ-інфекція/СНІД (AIDS), СНІД-деменція
1983	*Escherichia coli* O157:H7	Ентерогеморагічний ешерихіоз, гемолітико-уремічний синдром
1983	*Helicobacter pylori*	Гастродуоденіт, виразкова хвороба
1984	*Ehrlichia senettsu*	Ерліхіоз сенетсу
1986	Герпес-вірус 6-го типу (HHV-6)	Раптова екзантема (триденна гарячка)
1989	Вірус гепатиту С (HCV)	Гепатит С, вірусний цироз печінки, первинна гепатокарцинома
1989	*Chlamydia pneumoniae*	Назофарингіт, пневмонія, бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця, ендокардит
1989	Вірус Гуанаріто	Венесуельська геморагічна гарячка
1990	Герпес-вірус 7-го типу (HHV-7)	Синдром хронічної втоми
1990	Вірус гепатиту Е (HEV)	Гепатит Е
1991	*Ehrlichia chaffeensis*	Моноцитарний ерліхіоз людини
1992	*Vibrio cholerae* O139:H7	Холера
1992	*Bartonella henselae*	Хвороба котячої подряпини (доброякісний лімфоретикульоз)
1993	*Bartonella elizabethae*	Бактерійний ендокардит
1993	*Chlamydia pecorum*	Назофарингіт, пневмонія, бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця, ендокардит
1993	Вірус *Sin Nombre*	Гантавірусний легеневий комплекс
1994	Вірус *Sabia*	Бразильська геморагічна гарячка
1994	Герпес-вірус 8-го типу (HHV-8)	Саркома Капоші, первинна лімфома, хвороба Кастлемана
1994	*Ehrlichia phagocytophila*	Гранулоцитарний ерліхіоз людини
1994	Вірус Гендра	Менінгіт і енцефаліт
1995	Вірус гепатиту G	Гепатит G
1996	Пріони	Пріонові хвороби: Кройтцфельдта-Якоба, куру, синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера, фатальне сімейне безсоння, хвороба Альперса, аміотрофний лейкоспонгіоз, міозит із пріонасоційованими включеннями
1997	Вірус грипу А H7N1	Грип А (Гонконг), пташиний
1997	Вірус грипу А H5N1	Грип А, пташиний
1997	Вірус гепатиту ТТ	Гепатит ТТ
1997	Ентеровірус 71-го типу	Везикульозний стоматит, синдром «рука, нога, рот»
1999	Вірус Ніпаг	Менінгіт і енцефаліт
1999	Вірус грипу А H9N2	Грип (Гонконг)
1999	Вірус гепатиту *Sen*	Гепатит *Sen*
1999	*Bartonella vinsonii ssp. arupensis*	Бактерійний ендокардит
2000	*Bartonella vinsonii ssp. berkhoffii*	Бактерійний ендокардит
2001	Метапневмовірус людини (hMPV)	Метапневмовірусна хвороба
2002	Вірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV)	Тяжкий гострий респіраторний синдром
2003	Вірус грипу H7N7	Грип А, пташиний

Розрізняють групу пріонових підгострих трансмісивних спонгіформних енцефалопатій людини та пріонові міопатії. До пріонових енцефалопатій зачислені хвороба Кройтцфельдта-Якоба та її нова атипова форма, синдром Герстмана-Страусслера-Шейнкера, синдром «фатального родинного безсоння», хвороба куру, хронічна енцефалопатія дитячого віку, або прогресуюча хвороба Альпер-

са. Для цих клінічних форм характерні інтелектуально-мнемонічні розлади (зниження уваги, амнезія різного ступеня, неадекватна поведінка, страх переслідування, втрата професійних навиків), дизартрія (мова нагадує «салат» зі слів), наростаюча деменція, атаксія з міоклонією. Пріонові міопатії – прогресуюче м'язове виснаження у літніх людей з незвичайними включеннями-тільцями в м'язових волокнах. Для захворювання характерна повільно прогресуюча слабкість, нерідко з міалгією, яка резистентна до стероїдної терапії.

Пріонові енцефалопатії виявляються з частотою від 1 до 100 на 1 млн мешканців. Родинні форми захворювання частіше спостерігаються в Чехії, Угорщині та Ізраїлі. Спорадична форма і так звана нова атипова хвороба Кройтцфельдта-Якоба реєструються переважно в Європі, зокрема у Великобританії. Людина може інфікуватись двома шляхами: 1) внаслідок попадання інфекційного агента з їжею або після медичних процедур (пересадка твердої мозкової оболонки, рогівки, введення людського гіпофізарного гормону росту, прогестерону тощо), 2) шляхом спадкового, автосомно-домінантного успадкування. У природних умовах пріонові хвороби належать до зоонозів, джерело збудника – вівці, кози, корови, олені та інші копитні тварини, норки, коти. Виняток становить куру, який є антропонозом.

Ретровірусні хвороби. Завдяки розробці методики вирощування лімфоцитів у пробірках вдалось відкрити лімфотропні ретровіруси HTLV-1, HTLV-2 (*Human T-cell leukemia virus type 1 et 2*), а також HIV-1 і HIV-2 (*Human immunodeficiency virus*). Всі вони містять РНК. Перші два віруси мають онкогенну властивість, спричиняючи проліферацію Т-лімфоцитів і помірну імунологічну недостатність, решта обумовлюють лімфаденопатію з руйнуванням Т-лімфоцитів й розвитком тяжкого імунодефіциту.

HIV-1 і HIV-2 мають різну географію поширення. Усередині кожної родини віруси відрізняються за нуклеотидними послідовностями на 10-20 %, а родини поміж собою – не менш ніж на 30 %. Все це чітко показує вибухоподібну еволюцію HIV, що ускладнює створення тест-систем для лабораторної ідентифікації цих вірусів і розробку вакцин.

Джерелом названих ретровірусів є хворі на будь-яку клінічну форму інфекційного процесу. Передача збудника здійснюється парентеральним, статевим і трансплацентарним шляхами. В інфікованому організмі реплікація вірусів відбувається в клітинах крові та лімфи, що в разі HIV містять рецептори $CD4^+$.

HTLV-1 і HTLV-2 спричиняють Т-клітинний лейкоз людини, HIV-1 і HIV-2 – ВІЛ-інфекцію/СНІД. Крім того, доведено етіологічну роль HTLV-1 у розвитку тропічного спінального парапарезу (HTLV-1 мієлопатія). Хвороба ендемічна для країн Південно-Східної Азії. Проявляється прогресуючим нижнім парапарезом з наявністю вогнищ демієлінізації в головному мозку. Вірус імунодефіциту людини може спричинити розвиток ВІЛ-асоційованого пізнавально-рухового комплексу (СНІД-деменція): сповільнення психомоторних процесів, неуважність, послаблення пам'яті, вогнищеві неврологічні розлади, в тому числі рухові.

ВІЛ-інфекція набула пандемічного поширення. Станом на 1.10.2004 р. в Україні зареєстровано 71 359 випадків ВІЛ-інфекції серед власних громадян і 309 – серед іноземців.

У медичну практику запроваджують клінічну класифікацію стадій ВІЛ-інфекції, розроблену експертами ВООЗ (2002 р.). Клінічний перебіг цієї хвороби поділено на 4 стадії.

I клінічна стадія:

Безсимптомна

Персистуюча генералізована лімфаденопатія

Рівень функціональних можливостей (пацієнта) 1: безсимптомний перебіг, нормальний рівень повсякденної активності

II клінічна стадія:

Втрата маси тіла менше 10 % від початкової

Мінімальні ураження шкіри та слизових (себорейний дерматит, почесуха, грибкові ураження нігтів, рецидивні виразки слизової оболонки ротової порожнини, ангулярний хейліт)

Епізод оперізувального герпесу протягом останніх п'яти років

Рецидивні інфекції верхніх дихальних шляхів (наприклад, бактерійний синусит)

Рівень функціональних можливостей (пацієнта) 2: симптоматичний перебіг, нормальний рівень повсякденної активності

III клінічна стадія:

Втрата маси тіла більше 10 % від початкової

Немотивована хронічна діарея, яка триває більше 1 міс.

Немотивоване підвищення температури тіла, яке триває більше 1 міс. (постійно або періодично)

Кандидоз ротової порожнини (молочниця)

Волосата лейкоплакія слизової порожнини рота

Туберкульоз легенів, який розвинувся протягом року, що передував оглядові

Тяжкі бактерійні інфекції (наприклад, пневмонія, піоміозит)

Та/або рівень функціональних можливостей (пацієнта) 3: протягом місяця, який передував оглядові, пацієнт проводить у ліжку менше 50 % денного часу.

IV клінічна стадія:

Синдром виснаження (кахексії) на фоні ВІЛ-інфекції, згідно з визначенням CDC

Пневмоцистна пневмонія (збудник *Pneumocystis carinii*)

Церебральний токсоплазмоз

Криптоспоридіоз з діареєю тривалістю більше 1 міс.

Позалегеневий криптококоз

Цитомегаловірусна інфекція з ураженням будь-яких органів, крім печінки, селезінки або лімфатичних вузлів

Інфекція, викликана вірусом простого герпесу, з ураженням внутрішніх органів або хронічним (більше 1 міс.) ураженням шкіри та слизових оболонок

Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія

Будь-який дисемінований ендемічний мікоз (наприклад, гістоплазмоз, кокцидіомікоз)

Кандидоз стравоходу, трахеї, бронхів або легенів

Дисемінована інфекція, викликана атиповими видами мікобактерій

Сальмонельозна септицемія (крім *Salmonella typhi*)

Позалегеневий туберкульоз

Лімфома

Саркома Капоші

ВІЛ-енцефалопатія, згідно з визначенням CDC

Та/або рівень функціональних можливостей (пацієнта) 4: протягом 1 міс., що передував оглядові, пацієнт проводив у ліжку більше 50 % денного часу.

Герпеси. Знання про родину герпесвірусів поповнились відкриттям трьох нових ДНК-вірусів: HHV-6, HHV-7, HHV-8.

Вірус герпесу людини 6-го типу (*Human herpes virus-6*) здійснює реплікацію в імунокомпетентних клітинах CD4, а також менше у В-лімфоцитах, клітинах мозку, простати, яєчників, кісткового мозку. Уражає до 30 % дітей віком від 6 міс. до 3 років, спричиняючи розвиток раптової екзантеми (син. дитяча розеола, псевдокраснуха, *exanthema subitum, roseola infantum, pseudorubeola*). Збудник поширюється переважно парентеральним, перинатальним і статевим шляхами, а також, можливо, крапельним і контактно-побутовим. Пік захворюваності припадає на весну та осінь. Основні клінічні прояви – гарячка до 39-40 °С протягом 3-5 діб, рожеві плямисто-папульозні висипання, збільшення шийних і задніх вушних лімфатичних вузлів. Перебіг захворювання гострий, доброякісний, з розвитком довготривалого імунітету. Крім раптової екзантеми, HHV-6, вірогідно, може бути етіологічним чинником синдрому хронічної втоми. Вважається, що в дорослих HHV-6 у поєднанні з HHV-7 може спричинити лімфопроліферативне захворювання.

Вірус герпесу людини 7-го типу (*Human herpes virus-7*) здійснює реплікацію в CD4 лімфоцитах і, можливо, у нервових клітинах й нещільній сполучній тканині. З цим вірусом пов'язують синдром хронічної втоми (*chronic fatique syndrome*) і розвиток імунодефіциту. Передається контактним, статевим і аерогенним шляхами, при переливанні крові та її компонентів. Для клінічної картини характерні безпричинна слабкість, швидка втомлюваність, підвищений рівень тривоги, депресії, порушення сну, тривалий субфебрилітет (6 міс. і довше), лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, панцитопенія.

Вірус герпесу людини 8-го типу (*Human herpes virus-8*) дуже повільно продукується в Т- і В-лімфоцитах свого природного господаря. Вважається етіологічним чинником саркоми Капоші, первинної лімфоми, хвороби Кастлемана, а також, можливо, множинної мієломи. Епідеміологічний скринінг вказує на більше розповсюдження цього вірусу в південних країнах (Африка, Близький Схід, Південна Європа). У деяких африканських країнах цим вірусом інфіковано від 32 до 100 % населення. 30-50 % ВІЛ-інфікованих гомосексуалістів мають HHV-8. Основні шляхи передачі – статевий, парентеральний, перинатальний.

Вірусні гепатити. Дослідження вірусних гепатитів з тимчасовою умовною назвою «гепатити ні А, ні В» привело до відкриття ряду їх збудників, позначених літерами С, Е, G, TT і Sen.

HCV – флавівірус, має РНК і відзначається генетичною неоднорідністю, зумовленою частою заміною нуклеотидів у його геномі. Налічують 6 генотипів вірусу, понад 100 підтипів і нескінченну кількість їх мутантів (квазіваріантів). Через антигенну мінливість віріони весь час вислизають з-під імунного нагляду в організмі людини. Швидкість мутацій значно перевершує швидкість реплікації вірусу, що й обумовлює його багаторічну персистенцію в організмі людини.

Гепатит С – дуже розповсюджена хвороба печінки. Сьогодні у світі кількість хронічних носіїв HCV знаходиться в межах від 150 до 500 млн. Джерелом збудника виступають хворі люди і в 60-70 % випадків носії. Шлях передачі – парентеральний (штучний і природний). Ризик статевого і вертикального шляхів інфікування не перевищує 6 %. До 15 % інфікованих осіб видужують спонтанно, у 25 %

хворих інфекція перебігає безсимптомно з нормальною активністю сироваткових амінотрансфераз і з мізерними патогістологічними змінами печінки. У 60 % хворих гепатит переходить у хронічну форму, у 20 % з них – у цироз печінки й навіть гепатокарциному. Такому висліду сприяють літній вік, чоловіча стать, алкоголізм, наркоманія, коінфекція ВІЛ і, можливо, HBV.

Хронічний гепатит С найчастіше перебігає латентно – без жодних клінічних проявів або з мінімальною симптоматикою (скарги на підвищену втомлюваність, часті застудні захворювання, незначне збільшення печінки, періодичні підйоми активності сироваткових амінотрансфераз, з позапечінкових проявів – іноді незначний біль у суглобах, м'язах, висипка на шкірі, підвищення температури тіла). Латентна фаза може тривати до 10-15 років. РНК HCV у сироватці крові визначається в мінімальних концентраціях.

У фазу реактивації, коли підвищується реплікативна активність HCV, розрізняють в'ялу та активну форми клінічного перебігу гепатиту або зміну цих форм з наступним розвитком цирозу печінки та навіть печінково-клітинної карциноми. Для хронічного гепатиту С з в'ялим перебігом характерні мінімальні клінічні прояви та незначне підвищення активності амінотрансфераз. Активний хронічний гепатит С супроводжується вираженим астено-вегетативним синдромом, періодичним субфебрилітетом, збільшенням печінки й нерідко селезінки, позапечінковими проявами, підвищенням активності АлАТ у 7-10 разів, вмісту γ-глобулінів і білірубіну в сироватці крові, збільшенням ШОЕ та високим титром серологічних маркерів HCV. Встановлено, що низка захворювань виникає внаслідок позапечінкових проявів HCV-інфекції. До них належать: змішана кріоглобулінемія, неходжкінська В-лімфома, ідіопатична тромбоцитопенія, шкірний некротизуючий васкуліт, міопатичний синдром, периферична полінейропатія, артрити та артралгії, гломерулонефрит, тиреоїдит та ін.

HEV – збудник гепатиту Е – належить також до РНК-геномних вірусів. Був зачислений до родини *Caliciviridae*, але останнім часом його таксономічне місце переглядається. Порівняно з вірусом гепатиту А він стійкіший до фізичних і хімічних впливів. Основним джерелом збудника вважаються хворі на гепатит Е. Виявлено широке розповсюдження вірусоносійства поміж тварин, найбільше в пацюків і свиней. Збудник передається за допомогою фекально-орального механізму, головним чином через забруднену фекаліями воду. На відміну від бактерій, віріони гепатиту Е можуть проходити через шари ґрунту й забруднювати підземні води, передаючись на значну відстань. Найбільші ендемічні осередки гепатиту Е виявлені в Південно-Східній, Південній та Центральній Азії, Північній і Західній Африці, Центральній Америці. Поширення гепатиту Е в Україні досліджували мало, описано його спалахи в Донбасі.

Цей вид гепатиту, як і гепатит А, належить до кишкових інфекцій і має деякі епідеміологічні особливості: екскспозивний (вибуховий) характер спалахів з високим рівнем захворюваності в районах з неякісним водопостачанням; переважне ураження осіб у віці 15-40 років; низьку осередковість у родинах; територіальна нерівномірність поширення; сезонність захворювань, пов'язану з періодом мусонних дощів; періодичність із 7-8-річним інтервалом.

Розрізняють жовтяничну та безжовтяничну форми гепатиту Е. Останню виявляють у 5 разів частіше, ніж жовтяничну. На відміну від гепатиту А, з появою жовтяниці стан хворого не поліпшується. Клінічні прояви зберігаються до 2-3 тиж. Гепатит Е в хронічну форму не переходить. Летальність не перевищує 0,04-0,06 %, але серед вагітних досягає 15-20 %.

HGV – РНК-геномний з родини флавівірусів. Частота його виявлення у населення різних регіонів коливається від 0,5 до 20 %. Він часто перебуває в коінфекції з HBV (10 %) або HCV (40 %). Джерело збудника становлять хворі люди та вірусоносії. Передається парентеральним, статевим і перинатальним шляхами. До груп ризику належать ін'єкційні наркомани, реципієнти крові (найбільше пацієнти на гемодіалізі, гемофіліки), гомо- і бісексуалісти, медичні працівники (хірурги, акушер-гінекологи, лаборанти тощо).

Інфекція може перебігати в інапарантній, субклінічній і маніфестній формах, гостро або хронічно. У 20-30 % хворих виникають диспепсичні явища, у 45-50 % – підвищується активність АлАТ, у 80 % – лужної фосфатази і гамма-глютамілтранспептидази, що вказує на ураження жовчних шляхів.

TTV (*Transfusion-transmitted virus*) – вірус гепатиту ТТ – ДНК-геномний, вірогідно належить до *Circoviridae*. Відзначається нуклеотидною неоднорідністю. Розрізняють 16 генотипів вірусу, а в середині кожного генотипу багато підтипів. Вважають, що TTV (подібно HCV) циркулює у вигляді квазівидів, які дають змогу йому долати імунний контроль господаря й обумовлювати персистенцію. Віріони розмножуються переважно в гепатоцитах і, ймовірно, в кістковому мозку.

Джерелом збудника служать хворі люди, вірусоносії, свійські тварини і птахи. Шляхи передачі – парентеральний, аліментарний, перинатальний. Частота виявлення TTV у населення різних регіонів коливається в широких межах – від 1 до 83 %. Часто вірус знаходили в крові хворих на гепатити В і С, цироз печінки, первинну гепатокарциному, а також захворювання крові, але його роль при цій патології потребує більшого дослідження. До груп ризику належать наркомани, гомосексуалісти, повії, а також гемофіліки та хворі на гемодіалізі.

На сьогодні остаточно не доведено зв'язок TTV з патологічними процесами в печінці. Припускають, що він є супутником невідомого гепатотропного вірусу чи якогось іншого чинника, в поєднанні з яким може реалізувати свої патогенні потенції.

SenV – вірус гепатиту *Sen* – ДНК-геномний з родини *Circoviridae*. Серед його штамів ідентифіковано 8 варіантів, які за будовою наближаються до деяких типів TTV. Вірус виявлено в 2 % осіб, яким не робили гемотрансфузію, у 8 % осіб, які піддавались гемотрансфузії, та у 83 % хворих на гепатит «ні А, ні Е».

Джерелом збудника можуть бути як хворі люди, так і вірусоносії. Вважається, що передача здійснюється парентеральним шляхом, зокрема при переливанні крові. Проте потрібні додаткові докази етіологічної ролі вірусу *Sen*.

Параміксовірусні хвороби. З родини параміксовірусів вдалось виділити патогенні віруси Гендра й Ніпаг. Їх джерелом для людини можуть бути кажани, дикі тварини, свині, коні, собаки, коти. Клінічна картина характеризується високою гарячкою, болем у голові та м'язах, явищами енцефаліту. Летальність досягає 50 %.

Ареал захворюваності охоплює Австралію, Індонезію, Малайзію, Філіппіни. Спалахи, зумовлені поширенням вірусу Гендра, зареєстровані в 1994, 1995, 1999 рр. Захворіли особи, котрі були в тісному контакті з хворими кіньми. Епідемія Ніпаг-інфекції сталась у вересні 1998 – квітні 1999 рр. в Малайзії. Було виявлено 265 хворих, із них 105 померло (39,6 %). Епідеміологічне обстеження показало, що 93 % захворілих мали професійний контакт зі свинями. У березні 1999 р. стався спалах Ніпаг-інфекції в Сінгапурі, де захворіло 11 осіб, померла 1. Всі вони працювали із свинями, привезеними з місцевості, де були зареєстровані випадки цієї інфекції серед людей.

Гантавірусний пульмональний синдром. У роді гантавірусів, що належить до родини буньявірусів, відкрито РНК-геномний вірус *Sin Nombre*, який спричиняє гантавірусний пульмональний синдром, віднесений до групи зоонозів. Джерелом збудника виступають оленяча миша (*Sin Nombre Virus*), бавовняний щур (*Black Cruk*, *Canal Virus*), рисовий щур (*Bayou Virus*), білонога миша (*New York Virus*) і, можливо, інші тварини. Механізм передачі – крапельний (інгаляція аерозолю слини, слизу чи випорожнень гризунів). Для захворюваності характерна весняно-літня сезонність. Хворіють переважно дорослі люди, які професійно зв'язані з об'єктами і територією, заселеною вказаними гризунами. За період з 1993 р. і до тепер у США й Канаді зареєстровано 280 випадків інфекції в 31 штаті.

У клінічній картині розрізняють продромальну та кардіопульмональну фази. Перша супроводжується субфебрилітетом, міалгією, болем голови, загальним нездужанням, тахікардією, диспепсичними явищами. У другу фазу посилюється задишка, продуктивний кашель з ознаками набряку легень (дихальна недостатність, гіпоксія). На рентгенівському знімку видно інтерстиціальні інфільтрати з плевральним випотом. Захворювання може ускладнитись інфекційно-токсичним шоком. Якщо пацієнту не надати відповідної допомоги, то протягом декількох годин може настати смерть (у 40 % випадків).

Геморагічні гарячки. Відкрито венесуельську та бразильську геморагічні гарячки. Збудником венесуельської геморагічної гарячки виявився РНК-геномний вірус Гуанаріто (*Guanarito virus*), якого віднесено до родини *Arenaviridae*, групи аренавірусів Нового Світу (*New World arenaviruses*). Основний ареал поширення цього збудника – центральні штати Венесуели. Природним резервуаром виступають гризуни *Zygodontomys brevicanda* (різновид мишей). Артроподний вектор поширення не встановлено. Із шляхів передачі найбільш вірогідний аерозольний з виділень гризунів.

Захворювання розпочинається поступово з появи гарячки, болю в горлі, м'язах, попереку, животі. У перші дні виявляються кон'юнктивіт, тонзиліт, фарингіт, почервоніння обличчя, верхньої частини тулуба, генералізована лімфаденопатія, згодом геморагічний синдром (петехії, екхімози, кровотечі) та неврологічні явища (тремор, м'язові клонуси, дизартрія, кома). Аналіз крові вказує на лейкопенію, тромбоцитопенію. Летальність досягає 33 %.

Збудником бразильської геморагічної гарячки є РНК-геномний вірус Сабіа з групи аренавірусів Нового Світу (*New World arenaviruses*). Випадки захворювань людей були зареєстровані в Бразилії та США. Вони були набуті в лабораторних

умовах. Природний резервуар вірусу, як і артроподний вектор його можливого поширення залишаються не встановлені. Зараження людей, вірогідно, стались аерогенним шляхом (від піддослідних гризунів). Спостерігались тяжкі захворювання з такими проявами: гарячка, шкірні висипання (петехії, везикули), генералізована лімфаденопатія, кровотечі. В термінальній стадії – тремор, м'язові клонуси, дизартрія, кома.

Ентеровірусний везикульозний стоматит. Родина *Picornaviridae* поповнилась РНК-геномним ентеровірусом 71-го типу, який стійкий до кислої реакції і може спричинити захворювання при pH від 3 до 10. Вважається збудником ентеровірусного везикульозного стоматиту або синдрому «рука, нога, рот» (*hand, foot, mouth*). Джерелом збудника є хвора людина і вірусоносій. Механізми передачі – фекально-оральний, рановий та крапельний. У сприйнятливий організм вірус проникає переважно через дихальні шляхи і травний канал. Хворіють, як правило, діти.

Для клінічної картини характерні гарячка, біль у голові, нудота, фотофобія й сірувато-білі міхурці на внутрішній поверхні щік, на губах, язиці, іноді й на долонях, пальцях, ступнях. Висипання минають самостійно через 7-10 днів.

Пташиний грип. Головним представником родини ортоміксовірусів, як добре відомо, виступає збудник грипу. Серед вірусів грипу, окрім давно відомих віріонів з антигенною формулою A (H1N1), (H2N2), (H3N2), відкрито збудника пташиного грипу A (H5N1), (H7N7) і (H9N2). На відміну від перших трьох збудників інфекції, що вважається антропонозом, пташиний грип віднесено до зоонозів, оскільки джерелом збудника служить домашня птиця. Механізм передачі, вірогідно, не тільки крапельний, а й фекально-оральний та контактний. Найбільш сприйнятливі до цієї інфекції діти. Для клінічної картини характерні гарячка, мерзлякуватість, біль у голові, м'язах і горлі, симптоми ураження очей і пневмонія.

Спалахи пташиного грипу встановлено у Гонконгу в 1997 р. (H5N1), у 1999 р. (H9N2) і в 2003 р. (H3N1) і (H9N2). У 2003 р. епідемічний спалах мав місце в Нідерландах (H7N7), а наступного року – в Китаї (H5N1). Результати досліджень епідемії 2004 р. засвідчили вищу вірулентність вірусу та його здатність долати міжвидовий бар'єр від птахів до людей, оскільки всі захворілі мали прямий контакт із зараженими птахами. У комплексі протиепідемічних заходів вирішальне значення мало повне знищення всього поголів'я домашньої птиці.

Тяжкий гострий респіраторний синдром. З роду *Coronavirus*, родини *Coronaviridae*, виділено РНК-геномний вірус, який спричиняє тяжкий гострий респіраторний синдром (*Severe acute respiratory syndrome* – SARS), або атипову пневмонію. Джерелом збудника (*SARS-CoV*) служать хворі люди, реконвалесценти та вірусоносії. Механізми передачі – крапельний і фекально-оральний. Контагіозність висока. Перший спалах стався 2002 р. у Китаї, звідки вірус було занесено в Канаду, Ірландію, США та інші країни.

У клінічному перебігу хвороби розрізняють такі стадії: I – первинної грипоподібної інфекції (триває 2-3 доби), стан середньої тяжкості; II – імунодефіциту (різке зниження імунітету, критичне падіння числа лімфоцитів у периферичній крові, погіршання стану хворого, триває 3-4 доби); III – атипової пневмонії на тлі імунодефіциту з дистрес-синдромом (стан хворого дуже тяжкий, з гострою дихальною недостатністю, з'являється набряк легень); IV – термінальна стадія з токсичним шоком і вираженою поліорганною патологією (стан украй тяжкий). Летальність досягає 6-15 %.

Нижче подано частоту основних клінічних симптомів при SARS у порядку її зменшення у відсотках: гарячка – 99, непродуктивний кашель – 69, міалгія – 49, задишка – 42, біль голови – 35, загальне нездужання – 31, озноб – 29, пронос – 24, нудота та/або блювання – 19, фарингіт – 12, артралгія – 10, біль у грудях – 10, продуктивний кашель – 5, запаморочення – 4, абдомінальний біль – 3, ринорея – 2.

Тяжкий гострий респіраторний синдром віднесено до карантинних інфекцій, щодо яких здійснюються міжнародні обмежувальні заходи. Епідеміологічні критерії діагнозу: 1) близький контакт із хворим на SARS протягом останніх 10 днів; 2) перебування у країнах, де зареєстровано захворювання; 3) наявність пневмонії.

Для підтвердження діагнозу служать дані лабораторних досліджень хворого: 1) виявлення маркерів імунодефіциту – зниження числа лейкоцитів (<3,5 Г/л), лімфоцитів (<1,0 Г/л), CD4-лімфоцитів (<500 в 1 мкл), гранулоцитів (<2 Г/л); 2) наявність антитіл до *SARS-CoV* в ІФА або *ELISA* (після 21-го дня від появи клінічних ознак); 3) знаходження генетичного матеріалу вірусу в ПЛР.

Метапневмовірусна хвороба. До родини *Paramyxoviridae*, підродини *Pneumoviridae,* зачислено рід *Metapneumovirus*, першим відомим представником якого став метапневмовірус людини (*human Metapneumovirus* – hMPV). Встановлено, що

практично всі діти у віці до 5 років мають антитіла до цього вірусу. Джерело збудника – інфіковані люди, основний механізм передачі – крапельний. Захворюваність дітей і дорослих має осінньо-зимову сезонність. Інфекція перебігає безсимптомно або з клінічними проявами, що нагадує картину респіраторно-синцитіальної хвороби з ознаками бронхіту, бронхіоліту чи навіть пневмонії. Значно частіше, ніж RSV, метапневмовірус спричиняє загострення хронічного бронхіту та астми.

Ерліхіози (лейкоцитарні рикетсіози). У роді *Ehrlichia*, що відноситься до родини *Rickettsiaceae*, на сьогодні розрізняють три види патогенних ерліхій, які мають медичне значення, – *E. senettsu*, *E. chaffeensis* і *E. phagocytophila*. Вони розмножуються в лейкоцитах, головним чином у моноцитах і макрофагах або в гранулоцитах (нейтрофілах крові). Відповідно до збудника розрізняють ерліхіоз сенетсу (раніше рикетсіоз сенетсу), моноцитарний і гранулоцитарний ерліхіози людини. Циркуляція моноцитарного і гранулоцитарного ерліхіозів, очевидно, тісно пов'язана з іксодовими кліщами та їх природними годувальниками (олені, козулі, собаки, гризуни). Найбільше захворювань на ці ерліхіози виявлено в США і Західній Європі. Природний цикл ерліхіозу сенетсу обмежений півднем Японії і, можливо, зв'язаний з молюсками, які паразитують на рибі. Отже, ерліхіози відносяться до зоонозів із трансмісивним механізмом передачі.

Основні клінічні прояви: гарячка, відчуття мерзлякуватості, біль у голові та м'язах, нудота, блювання, пронос, біль у животі, еритематозні та геморагічні висипання на шкірі, пневмонія, лімфаденопатія, гепатолієнальний синдром, марення. Аналіз крові вказує на лейкопенію. Кардинальними ознаками ерліхіозу сенетсу виступають гарячка до 39 °С, генералізована лімфаденопатія і підвищений вміст моноцитів у периферичній крові. Цей ерліхіоз перебігає легше, ніж два інших, що в 5 % випадків можуть закінчуватись летально.

Хламідіози. Відкрито два види патогенних хламідій: *C. pneumoniae* і *C. pecorum*.

Хламідіоз, спричинений *C. pneumoniae*, належить до антропонозів. Джерелом збудника можуть бути люди з маніфестними та безсимптомними формами інфекції. Механізм передачі – крапельний. У різних регіонах антитіла виявляють у 40-70 % здорових людей. У США та Фінляндії вказана хламідія виступає етіологічним чинником у 10 % хворих на пневмонію. Розрізняють такі форми захворювань: безсимптомна, назофарингеальна (риніт, фарингіт), пневмонічна, а також хронічні – астматичний бронхіт, хронічний обструктивний бронхіт, бронхіальна астма. Накопичено досить багато даних про участь *C. pneumoniae* в патогенезі атеросклерозу, інфаркту міокарда, ендокардиту, медіастинального лімфаденіту.

Хламідіоз, обумовлений *C. pecorum*, віднесено до зоонозів. У ролі джерела збудника виступають як свійські, так і дикі тварини. Механізм передачі – фекально-оральний, крапельний, рановий. Ризик захворювання пов'язаний з професією тваринника (ветеринарі, зоотехніки, скотарі, доярки, робітники м'ясокомбінатів тощо). Пік захворюваності припадає на весну та осінь. Генералізована інфекція супроводжується гарячкою та симптомами ураження різних систем і органів (респіраторні явища, нудота, блювання, гепатолієнальний синдром, нефрит, менінгоенцефаліт, артрит, лейкоцитоз).

Хвороба Лайма (кліщові бореліози) – група природно-осередкових бактерійних хвороб, які спричинюються бореліями і передаються іксодовими кліщами. Збудник – *Borrelia burgdorferi* – грамнегативний ДНК-вмісний мікроб, що належить до родини *Spirochaetaceae* роду *Borrelia*. На сьогодні відомо 10 генотипів збудника. Його джерелом можуть бути понад 200 видів хребетних, у т.ч. 1300 дрібних ссавців і 100 птахів. Також кліщі *I. persulcatus, I. ricinus* та ін., у яких борелії передаються трансфазово й трансоваріально. Хвороба реєструється переважно в лісових ландшафтних зонах з помірним кліматом. Сприйнятливість майже абсолютна.

У клінічному перебігу бореліозів розрізняють три стадії.

I. Локальна інфекція: мігруюча еритема, лімфоцитома шкіри, неспецифічні симптоми (гарячка, артралгія, міалгія, оссалгія, лімфаденопатія, біль голови).

II. Ранні органні ураження: менінгіт, менінгорадикулоневрит, енцефаліт, цереброваскулярні розлади, міозит, артрит, ендоміокардит, гепатит, ураження очей, струміт, паротит.

III. Пізні (хронічні) органні ураження: атрофічний акродерматит з невритом, прогресивний енцефаліт, склеродермія, полі(моно)артрит.

Бартонельози. У цій групі поки що виділено хворобу від котячих подряпин і бактерійний ендокардит.

Донедавна вважали, що хвороба від котячої подряпини (син. феліноз, доброякісний лімфоретикульоз) вірусної етіології. В дійсності ж збудником виявилась *Bartonella henselae* – дрібна грамнегативна паличка, що дуже повільно росте на спеціальних живильних середовищах.

Джерелом і резервуаром збудника служать коти, в яких *B. henselae* належить до нормальної мікрофлори порожнини рота. Передача інфекції людині здійснюється прямим контактом (укус, дряпання, лизання). Найбільш сприйнятливі діти та імуноскомпрометовані особи. Для клінічної картини характерні первинний афект (щільна папула багряно-червоного кольору, виразка або гноячок, які повільно щезають, залишивши пігментацію), регіонарний лімфаденіт з нагноєнням, гарячкою. Трапляється генералізація інфекційного процесу (гарячка, висипка, гепатоспленомегалія, менінгеальні явища). У хворих на СНІД генералізована інфекція супроводжується ангіомами і крововиливами в шкіру, що нагадує саркому Капоші. Спектр захворювань у імунодефіцитних осіб може бути дуже широкий.

Збудниками бактерійного ендокардиту може бути *B. elizabethae*, а також *B. vinsonii ssp. arupensis et berkhoffii*. Результати мікробіологічних і генетичних досліджень дають підстави виділити обидва підвиди в окремий вид, що відрізняється від давно відомого виду *B. vinsonii*. Резервуаром інфекції в природі є щури та миші. Дослідження епідеміологічних і клініко-патогенетичних особливостей захворювань людей тривають. Припускають, що особливістю бартонел як внутрішньоклітинних паразитів є їх здатність спричиняти проліферацію судинного ендотелію в організмі хазяїна.

Ешерихіози. Цю групу інфекцій поповнили дві клінічні форми: ентерогеморагічний ешерихіоз (гострий геморагічний коліт) і гемолітико-уремічний синдром, збудниками яких є *E. coli* O157:H7, що утворює веротоксин (*VTEC* O157). Вдалось розділити веротоксин на два типи: *VT1*, що нейтралізується анти-шигатоксином, і *VT2*, який ним не зв'язується.

У випадку гострого геморагічного коліту відбувається пошкодження ешерихійним веротоксином (*VT1*) ендотелію кровоносних капілярів з утворенням крововиливів, тромбів і відкладенням фібрину в слизовій оболонці кишок. Для клінічної картини характерні нудота, блювання і пронос із домішками свіжої крові у випорожненнях. Під час ендоскопії виявляють набряк і дифузні крововиливи слизової оболонки товстої кишки (переважно висхідної та поперекової).

Причиною гемолітико-уремічного синдрому, вірогідно, виступає *VT2*. До факторів ризику належить вік хворого до 5 років і, можливо, застосування антибіотиків при гострих кишкових інфекціях. У патогенезі основну роль відіграють такі чинники: пошкодження ендотелію ешерихійним веротоксином та імунними комплексами; локальне (ниркове) і дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові; зниження продукції простациклін, що є інгібітором агрегації тромбоцитів. Основні клінічні прояви: діарея з домішками крові в калі, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, гостра ниркова недостатність. Летальність становить 5-7 %.

Гелікобактеріоз. Відкрито грамнегативні спіралеподібні бактерії *Helicobacter pylori* та *H. mustelae*, які зв'язують з етіологією гастриту типу В, дуоденіту та виразкової хвороби. У цій патології людини найбільше значення надається *H. pylori*, який має багато різних ферментів, цитотоксинів й інших сполук, що спричиняють запальні, атрофічні та деструктивні зміни слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Гелікобактеріоз належить до зоонозів. Джерело збудника – свійські та дикі тварини, птахи, хворі люди, бактеріоносії. Передача бактерій людині здійснюється за допомогою фекально-орального механізму. Факторами передачі служать забруднена їжа (переважно м'ясні та молочні продукти), вода, побутові речі. Сприйнятливість майже всезагальна. Пік захворюваності припадає на літо та осінь. Особливості клініки: 1) наявність диспепсії (нудота, блювання, явища езофагіту, іноді пронос) за відсутності загальноінтоксикаційного синдрому, 2) розвиток гастриту і/або виразкової хвороби, 3) хронізація патологічного процесу.

Холера. Доведено, що *Vibrio cholerae* O139 здатний виділяти екзотоксин, який ідентичний з екзотоксином біоварів вібріону власне холери і Ель-Тор, що відносяться до серогрупи O1. *V. cholerae* O139 не аглютинується видоспецифічною O1-антисироваткою і типоспецифічними Огава-, Інаба-, Гікошима-сироватками. Вібріони O139 продукують екзотоксин холероген у меншій кількості, ніж бактерії O1. Вони спричинили спалах холери в Південно-Східній Азії. Летальність досягала 5 %. Припускають можливість розвитку наступної (8-ї) пандемії холери, обумовленої вібріонами O139. Важливо зазначити, що холерна вакцина з вібріонів O1 не формує імунітету до вібріонів O139.

Все частіше з'являються повідомлення про етіологічне значення інфекційних агентів у хворобах, які досі вважались неінфекційними й традиційно відносились до інших клінічних спеціальностей. Наводиться немало доказів, що автоімунні процеси в підшлунковій залозі, котрі обумовлюють розвиток інсулінозалежного діабету, ініціюються ентеровірусами, найбільш вірогідно вірусами Коксакі типу В. Багато фактів засвідчують зв'язок деяких

психічних хвороб з репродукцією вірусів. Так, шизофренія у декілька разів частіше виникає в потомства від вагітності, у 2-му триместрі якої мало місце захворювання матері на грип, а саме на цей період припадає інтенсивний розвиток ЦНС у плода. У хворих на депресію, невроз із нав'язливими ідеями, суїцид знайдено антигени вірусу хвороби Борна (*BDV*) і антитіла до них, а донедавна цей вірус вважався етіологічним чинником лише енцефаліту свійських тварин. Хвороба Борна у коней, овець, котів проявляється збудженням і агресією, а згодом виснаженням ЦНС (апатія, сонливість, втрата апетиту). Результати вірусологічних і морфологічних досліджень дали змогу виявити у тварин і людей, котрі загинули, персистенцію вказаного вірусу в лімбічній ділянці мозку та запально-дистрофічні зміни. З'явились публікації про те, що неврологічні та психічні розлади можуть бути зв'язані з активізацією *Legionella pneumophila*.

Окремої розповіді потребують мікози. На сьогодні зареєстровано коло 100 000 різновидів грибів, однак вважається, що існує приблизно 250 000 видів. Для людини потенційно патогенні 100 000 видів, які можуть вражати будь-які органи і системи. Найчастіше уражаються шкіра та слизові оболонки, органи дихання (з розвитком гострих респіраторних захворювань і пневмонії), травний канал. Незаперечна роль грибів в алергізації організму та септичних станів на тлі імунодефіциту.

Таким чином, науковцям вдалось зробити вагомий внесок в етіологічне розшифрування інфекційних хвороб і суттєво збільшити число відомих нозологічних і клінічних форм. Із сучасних позицій науки й лікарської практики інфекційні хвороби треба розглядати як загальнобіологічну та інтегральну медичну проблему. У найближчому майбутньому слід очікувати відкриття нових, досі невідомих збудників інфекційних хвороб.

© Васильєв К.Г., Лапушенко О.В., Гоженко А.І., 2005
УДК 616.9

К.Г. Васильєв, О.В. Лапушенко, А.І. Гоженко

ЕВОЛЮЦІЯ ЗАРАЗНИХ ХВОРОБ ЛЮДИНИ: ВИПАДКОВІСТЬ ЧИ ЗАКОНОМІРНІСТЬ?

ДП Український НДІ медицини транспорту, м. Одеса

«Будуть нові хвороби, це неминуче... Вони з'являться, як з'явилася Мінерва: в повному озброєнні з голови Юпітера»
Ш. Ніколь

Про еволюцію заразних хвороб і зміну одних хвороб іншими, не менш небезпечними і смертоносними, писалося вже не раз [1-3]; історико-епідеміологічний аналіз інфекційної захворюваності за минуле століття свідчить, що цей процес продовжується і його вивчення має як теоретичне, так і пряме практичне значення.

У XX столітті на зміну деколи грізним кров'яним інфекціям, таким як паразитарні тифи, малярія, чума, приходять такі, як описані в 30-40-х роках епідемічний енцефаліт, геморагічні гарячки, ендемічні рикетсіози. В післявоєнні роки швидко зростає захворюваність на вірусні гепатити, помітно змінилася епідеміологія шигельозу й холери, на зміну відступаючим дифтерії, скарлатині, кору росте захворюваність так званими «малими» дитячими інфекціями (краснуха, вітряна віспа, паракашлюк). Виявляються раніше зовсім невідомі хвороби: в 1969 р. – гарячка Ласса, в 1976 р. – хвороба легіонерів і гарячка Ебола, в 1981 р. – СНІД і ось тепер – атипова пневмонія.

Причини еволюції заразних хвороб багатозначні. Вони можуть бути пов'язані зі зміною типу збудника. Як, наприклад, при дизентерії, при якій буквально на очах одного покоління відбулося витіснення збудника типу Григор'єва-Шига і заміщення його спочатку збудником типу Флекснера, а потім Зонне, з чим прямо пов'язані еволюція клінічних та епідеміологічних особливостей хвороби. Те ж саме відбулося в клініці й епідеміології холери. Вихід на сцену нового різновиду збудника хвороби – вібріона Ель-Тор помітно вплинув на характер епідеміології холери. Добре простежуєть-