

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

polar marine environment // Appl. Environ. Microbiol. – 1994. – V. 60. – P. 2977-2984.

21. Сомов Г.П., Варвашевич Т.Н., Тимченко Н.Ф. Психрофильность патогенных бактерий: Адаптация эктотермных организмов к изменению температуры / Отв. ред. Бочаров Е.Ф. – Новосибирск: Наука, 1991. – 204 с.

PHENOTYPE PECULIARITIES OF NONCULTURABLE FRACTION OF ESCHERICHIA COLI ATCC 25922

I.P. Yudin

SUMMARY. In dynamics of cultivation it was investigated the capacity of bacteria Escherichia coli ATCC 25922 to surviving and maintenance of reproductive potential under conditions of starvation at temperature 18±5 °C. Bacterial cells were

inoculated into sterile phosphatic buffer solution in initial concentration 5x10⁷ cells/ml. The index of culturability (CFU, colony-forming units) was calculated by standardized methods on dense nutrient mediums. After the ninth month of bacteria incubation in a microcosm it was lower than 10 CFU/ml. For same time the total number of microbial cells was reduced only by one order. The alternative method which differs from standard temperature of platings incubation, has allowed to reveal but for a long time (till 16 months) continue to form colonies a fraction of nonculturable cells which do not grow at 37 °C, at lower temperatures. Phenotype of nonculturable bacteria differed from initial strain by morphology and some biochemical indices. The high level of bacteria E. coli tolerance to a long stress proves that the opportunity of their existence outside the host organism is real.

© Колектив авторів, 2005
УДК 616.36.-022.6-07:612.017.1

Є.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, К.М. Усиченко, Г.Л. Роганкова, Т.В. Чабан **СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМ ДІЇ ВИКОРИСТАННЯ** **ІНТЕРФЕРОНІВ ТА ІНТЕРФЕРОНОГЕНІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ** **ГЕПАТИТАХ**

Одеський державний медичний університет

Розвиток імунної відповіді визначається комплексом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які виникають як в процесі представлення антигену, так і при реалізації імунної відповіді – ефекторних реакцій [1, 2]. При цьому основними є контактні взаємодії мембранними молекулами та взаємодія за допомогою цитокінів [3, 4].

Інтерферони належать до родини регуляторних цитокінів і мають ряд властивостей біологічних ефектів: противірусний, антипроліферативний, імуномодулювальний та антибактерійний [5].

Інтерферони 1-го (α - і β - інтерферон) і 2-го (γ - інтерферон) типу схожі за головною функціональною ознакою – наявністю противірусного ефекту. Інтерферони 2-го типу виконують функції регуляторів імунної системи. Однією з відомих дій інтерферонів є індукція ними синтезу специфічних для інтерферонів ферментів олігоаденілатсинтетази, протеїнкінази та рибонуклеази-L. Фермент оліго-

аденілатсинтетаза полімеризує АТФ в 2'-5' олигомери. Аномальні 2'-5' олигонуклеотиди активують ендорибонуклеази, які розщеплюють РНК, у тому числі й вірусну [5, 6].

Інтерферони не впливають на внутрішньоклітинні процеси. Подібно до інших медіаторів міжклітинної взаємодії (фактори росту, гормони), інтерферони взаємодіють з рецепторами, що розташовані на поверхні мембран клітин. Зв'язування інтерферону з рецепторами ініціює активацію транскрипції генів, що відповідають на інтерферон. Транскрипція генів і синтез відповідних білкових продуктів приводять до реалізації внутрішньоклітинних ефекторних механізмів, основним з яких є пригнічення реплікації вірусу в інфікованих клітинах [7].

Передача сигналу від рецепторів інтерферону відбувається за участі специфічних ланцюгів фосфорилування відповідних клітинних білків. Рецептори для інтерферону, як і всі рецептори для

цитокинів, пов'язані всередині клітини з тирозинкіназами родини *Yanus*, які фосфорилують і тим самим активують білки STAT – активація транскрипції визначених генів [4, 8].

Потрібно відзначити, що гени, які активуються γ -інтерфероном, містять декілька регуляторних послідовностей, що пояснює одночасну активацію цілого блоку генів і індукцію синтезу всього набору специфічних для інтерферону білків. Установлено, що γ -інтерферон індукує гени α - і β -інтерферонів, NO-синтетази, МНС-I, МНС-II, *Fas*, *FasL* і каспаз [7, 9].

Встановлено, що центральними цитокінами клітинного імунітету є ІЛ-12 та γ -інтерферон, які продукуються Тх1. Порушення балансу продукції цитокинів Тх1 і Тх2 клітинами має важливу роль в імунопатогенезі хронізації й прогресуванні HCV-інфекції [10, 11]. Інтерферон- γ підвищує бактерицидну активність фагоцитів і цитотоксичність НК-клітин, антигенпрезентувальні властивості макрофагів і дендритних клітин, здатність макрофагів і дендритів синтезувати ІЛ-12.

Дослідженнями останніх років встановлено, що інтерлейкіни, інтерферони, фактори росту й інші цитокини відіграють важливу роль у регуляції апоптозу клітин імунної системи [1, 2, 6, 12]. При вірусному гепатиті з апоптозом пов'язують основні механізми позбавлення інфікованих і пошкоджених вірусом клітин [13, 14].

Розвиток апоптозу з участю Т-лімфоцитів пов'язаний з їх дією на *Fas*-рецептори, що належать до родини рецепторів для фактора некрозу пухлини (ФНП). Встановлено, що на НК-клітинах печінки експресовано багато *Fas*-ліганду. Приєднання ліганду до *Fas*-рецептору на гепатоцитах приводить до апоптозу клітини-мішені. Апоптоз, опосередкований *Fas*-системою, розглядається як один з основних механізмів пошкодження гепатоцитів при HCV-інфекції [6, 9].

В останні роки вивчаються нові механізми передачі сигналу в клітинах, не пов'язані з поверхневими рецепторами клітини. Одним з таких механізмів є міжклітинна сигналізація з участю оксиду азоту.

Цитокини, такі як γ -інтерферон, ФНП, ІЛ-1, можуть стимулювати вироблення великих кількостей оксиду азоту протягом тривалого періоду [8]. Оксид азоту впливає на процеси фосфорилування білків під дією кіназ, тому точками прикладання його дії є білки іонних каналів, ферменти, рецептори й фактори транскрипції [8]. Показано значення оксиду азоту в пошкодженні гепатоцитів при хронічному гепатиті В і С [15].

Важливішим фактором комплексу міжклітинних взаємодій у противірусному захисті є субпопуляція нормальних кілерів (НК-клітини).

Ефекторні функції НК-клітин – цитотоксичність (відносно клітин-мішеней) і продукція цитокинів (γ -інтерферон, ФНП та ін.). НК-клітини опосередковують цілий ряд регуляторних взаємодій з іншими клітинами організму та є одними з основних джерел інтерферону [16].

Реалізація функцій НК-клітин щодо клітин-мішеней обумовлена експресією на їх поверхні антигену CD16+. У хворих на ХГС помічено зменшення проценту клітин, що експресують молекули CD16+ [17].

Патогенетичним обґрунтуванням для використання інтерферонотерапії у хворих на ХГС є функціональна недостатність системи інтерферону, низька здатність вірусу гепатиту С індукувати інтерфероногенез [13, 18-22].

Препарати α -інтерферону поділяються на натуральні та рекомбінантні. До натуральних належать велферон і реаферон. Велферон – препарат лімфобластоїдного α -інтерферону, реаферон – лейкоцитарний α -інтерферон. Натуральні інтерферони містять всі субтипи інтерферону. Лікування цими препаратами не супроводжується утворенням антитіл до лікувального середника [6, 7]. До рекомбінантних інтерферонів належать препарати, що отримують методом генної інженерії: роферон- α 2а (Швейцарія), віферон- α 2а, інтрон А- α 2b (США), реальдирон- α 2b, реаферон- α 2b (Росія), а також препарат вітчизняного виробництва лаферон- α 2b.

При хронічних гепатитах показанням для призначення інтерферонів є активна реплікація вірусу. При цьому необхідно враховувати цілий ряд факторів, що впливають на отримання позитивного результату лікування: рівень АлАТ, низький титр HCV РНК, генотипи HCV та ін. [20, 23].

У багатьох клінічних дослідженнях була оцінена ефективність різних доз і режимів введення α -інтерферону. Оптимальна доза монотерапії рофероном А складає 3 млн МО 3 рази на тиждень протягом 12 міс. Первинна ремісія спостерігалась у 71,7 % хворих. Рецидиви захворювання наставали у 36,9 % пацієнтів. Через півроку після закінчення курсу лікування активність АлАТ залишалась нормальною тільки у 32,4 % хворих [21].

Сприятлива реакція на введення інтрону А спостерігалась у 70 % хворих на ХГС після 6-8-місячного курсу лікування. Однак у віддалений період вона зберігалась тільки у 30 % хворих (стійкий ефект), у 40 % зареєстровані рецидиви (транзиторний ефект) [19]. Такі результати лікування далекі від бажаних, а використання інтрону А в клінічній практиці внаслідок його високої ціни обмежене.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Лаферон – вітчизняний препарат інтерферону- $\alpha 2b$. У результаті лікування хворих на ХГС лафероном спостерігалась позитивна динаміка клінічних проявів і біохімічних показників, чітке зниження титру специфічних анти-НСV IgM [24, 25].

У літературі наводяться дані про невисоку ефективність монотерапії хворих на ХГС рекомбінантними інтерферонами. Позитивний ефект на терапію α -інтерфероном спостерігався на момент закінчення лікування у 60-70 % хворих з генотипом 2, 3 і у 30 % хворих з генотипом 1 [26]. Лікування хворих α -інтерфероном супроводжується рядом побічних реакцій (грипоподібний синдром, анорексія, втрата маси, мієлосупресивна дія). Крім того, α -інтерферон здатний впливати на емоційний стан хворих, викликаючи дратівливість, депресію або тривожний стан. Інтерферон- α може індукувати вироблення різних автоантитіл (наприклад, до щитоподібної залози). У деяких випадках при інтерферонотерапії можливий розвиток прихованого автоімунного гепатиту [20].

У зв'язку з недостатністю монотерапії α -інтерфероном проведені дослідження ефективності лікування хворих на ХГС α -інтерфероном у поєднанні з іншими препаратами.

В останні роки стандартним методом лікування хворих на ХГС стала комбінована терапія загальними рекомбінантними або пегільованими α -інтерферонами з рибавірином (ребетолом). Комбінована терапія інтроном А з рибавірином у хворих на ХГС дозволяє підвищити ефективність противірусної терапії, зменшує частоту рецидивів після закінчення лікування. При комбінованому лікуванні стійка позитивна відповідь відзначається в 40-60 % випадків [27, 28].

Комбінована терапія ефективна і в людей з генотипом 1. Так, комбінація α -інтерферону з рибавірином у 2-3 рази ефективніша у хворих на ХГС з генотипом 1 порівняно з монотерапією α -інтерфероном. Однак, стабільний ефект після 48-тижневого курсу лікування спостерігався тільки в 25-30 % випадків [29].

Для підвищення ефективності α -інтерферону використовувався метод пегілювання, в основі якого лежить приєднання до молекули α -інтерферону поліетиленгліколю. Пегільований інтерферон (Пег-інтерферон- $\alpha 2a$ – Пегасис, Гофманн Ля Рош) характеризується зниженням системного кліренсу та приблизно 10-кратним збільшенням періоду напіврозпаду порівняно зі звичайним α -інтерфероном, що дозволяє вводити його 1 раз на тиждень [30, 31].

Результати досліджень ефективності препарату у хворих на ХГС показали, що на момент закінчення лікування (48 тиж.) вірусологічна відповідь на фоні лікування пегасисом склала 69 % і тільки 28 % при лікуванні стандартним α -інтерфероном (роферон А). Стійка нормалізація АлАТ наставала у 45 % хворих, які отримували пегасис, і у 25 % пацієнтів при лікуванні рофероном А [32].

Позитивні результати отримані при використанні комбінації пегасису з рибавірином. При цьому стійкий вірусологічний ефект (46 %) установлений у хворих з генотипом 1 при використанні даної комбінації й тільки у 37 % – у групі хворих, що отримували інтерферон- $\alpha 2b$ і рибавірин [25]. Побічні дії пегасису такі ж, як у α -інтерферону [26, 32].

Таким чином, ефективність загальноприйнятих схем лікування інтерферонами невисока, особливо при ХГС, спричиненим НCV генотипом 1b. Розроблені нові методи лікування ХГС з використанням пегільованих інтерферонів мають високу ціну та мало доступні в практичній медицині. Комбінована терапія рекомбінантними інтерферонами з рибавірином не завжди забезпечує повну і стійку відповідь. Крім того, лікування інтерферонами тривале й нерідко супроводжується побічними проявами та рецидивами.

Альтернативним шляхом лікування хворих на вірусні гепатити є індукція активного синтезу інтерферону за допомогою індукторів ендogenous інтерферону.

У результаті багатьох досліджень встановлено, що інтерферогени мають певні переваги перед рекомбінантними інтерферонами: індуктори інтерферону позбавлені антигенності; синтез ендogenous інтерферону не викликає гіперінтерферонемії. Важливою перевагою індукторів ендogenous інтерферону є тривала циркуляція інтерферону на терапевтичному рівні при одноразовому введенні препарату. Інтерферогени не посилюють автоімунну відповідь організму. Індуктори ендogenous інтерферону викликають синтез інтерферонів I і II типів, мають імуномодулювальні властивості й поєднуються як з рекомбінантними інтерферонами, так і з іншими противірусними препаратами (рибавірин, ламівудин та ін.). Крім того, ціна інтерферогенів значно нижча, ніж рекомбінантних інтерферонів, що робить призначення цих препаратів раціональним і з економічної точки зору [5, 33-35].

Інтерферогени – це високо- і низькомолекулярні сполуки природного й синтетичного походження. У комплексній терапії вірусних гепатитів встановлена ефективність таких інтерферогенів, як циклоферон, амізон, аміксин, ізопринозин.

Циклоферон (НТФФ «Полісан») – низькомолекулярний синтетичний індуктор ендogenous інтерферону, поєднання 10-карбоксиметилена-9-актиданолу (акридоноцтової кислоти) з N-метилглюкаміном. Основними біологічними ефектами є: індукція синтезу α -, β - і γ -інтерферону; протівірусний і антибактерійний ефекти; імуномодулювальний ефект (регуляція антитілоутворення НК-клітин, цитотоксичних Т-лімфоцитів). Використання циклоферону не викликає побічних дій, поєднується з іншими видами терапії [34, 36, 37].

Показана ефективність циклоферону в комплексній терапії гострих і хронічних гепатитів. Призначення циклоферону сприяло прискоренню нормалізації показників пігментного обміну, цитолітичного синдрому, а також зменшенню імунного дисбалансу. Аналіз віддалених результатів циклоферонотерапії (через 12 міс. після закінчення лікування) показав, що препарат має високу терапевтичну ефективність [35, 38].

Амізон – новий український препарат, що належить до групи ненаркотичних анагетиків, має анагезуючу, протизапальну, протівірусну й інтерферогенну дію [39, 40]. При вивченні порівняльної ефективності амізону й реаферону у хворих на хронічний гепатит В і С встановлено, що препарати однаково сприяли позитивній клінічній динаміці, імунних показників, ПОЛ. Реаферон більшою мірою знижував вірусне навантаження (титр РНК), однак амізон легше переносився пацієнтами, відзначалась менша кількість побічних проявів [40].

У фізико-хімічному інституті АН України ім. А.В. Богатського синтезований аналог тилорону – аміксин. Біологічні ефекти аміксину включають стимуляцію інтерферогенезу, протівірусну й імуномодулювальну дію [41, 42].

Аміксин впливає переважно на Т-клітини, стимулюючи в них синтез пізнього інтерферону з максимальною продукцією через 12-18 год. Препарат має широкий спектр протівірусної активності щодо ДНК і РНК вірусів. Аміксин викликає синтез інтерферонів I і II типів у Т-лімфоцитах, еритроцитах, гепатоцитах. Важливішою особливістю аміксину є властивість тривалий час підтримувати терапевтичні концентрації сироваткового інтерферону в крові [43, 44]. Імуномодулювальний ефект аміксину полягає у стимуляції клітин кісткового мозку й Т-клітинного імунітету, нормалізації імунорегуляторного індексу, підвищенні активності НК-клітин і цитотоксичності лімфоцитів, активації фагоцитозу [42]. Встановлена добра переносність аміксину, побічних реакцій не спостерігалось. Аміксин може бути

поєднаний з іншими засобами лікування вірусних і бактерійних захворювань [43, 45].

У ряді досліджень показана ефективність використання аміксину в комплексній терапії хворих на гострі та хронічні гепатити В і С. Використання аміксину у хворих на ХГВ дозволяє досягти стійкої тривалої ремісії, зменшення числа рецидивів. Після 12-16 міс. у 72 % хворих, що отримували аміксин, наставало клінічне одужання. Для повного клінічного одужання необхідно проводити 5-6 курсів лікування аміксином протягом року [42, 46].

Результати клінічних досліджень свідчать про позитивний вплив аміксину у хворих на ХГС [35, 43]. Однак при ХГС існуючих досліджень небагато, не вивчені віддалені результати й залежність результатів лікування від генотипу вірусу гепатиту С, а вивчення питань міжклітинної взаємодії й рецепторної чутливості Т-лімфоцитів у хворих на ХГС дозволить знайти оптимальні схеми лікування й підвищити ефективність терапії.

Література

1. Сепиашвили Р.И. Основы физиологии иммунной системы. – М.: Медицина-Здоровье, 2003. – 240 с.
2. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 16-21.
3. Ройт А., Бростоф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
4. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы. – М.: ВИНТИ РАН. – 2001. – 223 с.
5. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – 604 с.
7. Завелич М.П., Деев В.А., Рыбалко С.А. Современные представления о системе интерферона // Лабораторная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 65-72.
8. Ransohoff R.M. Cellular responses to interferons and other cytokines the IAK-STAT paradigm // N. Engl. J. Med. – 1998. – V. 338. – P. 616-618.
9. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.
10. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77-79.
11. Новицкий В.В., Белобородова Е.В., Наследникова И.О. и др. Цитокины при хронических вирусных гепатитах // Материалы II всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии. – М., 2004. – С. 112-113.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

12. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
13. Ивашкин В.Т., Мамаев С.Н., Лукина Е.А. и др. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 3. – С. 24-29.
14. Сапронов Г.В., Коган Е.А., Турьянов М.Х. и др. Цитокины апоптоза при вирусном гепатите // Матер. VI рос. съезда врачей-инфекционистов. – Санкт-Петербург, 2003. – С. 339-340.
15. Ратникова Л.И., Мельников И.В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 6. – С. 50-54.
16. Чекнев С.Б. Перераспределительные процессы в системе естественной цитотоксичности как фактор, способствующий осуществлению эндогенной биологической ретрансляции // Иммунология. – 2003. – № 6. – С. 365-371.
17. Собчак Д.М., Монакова Э.А. Показатели иммунитета у больных хроническим гепатитом С // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82, № 4. – С. 49-57.
18. Мокашова В.В., Токмалева А.К., Павлова Л.Е. Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 3. – С. 36-39.
19. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб: ТЕЗА, 1998. – 325 с.
20. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО Издат. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
21. Горбаков В.В. Современные подходы к лечению хронических вирусных заболеваний печени // Терапевт. архив. – 2000. – Т. 72, № 8. – С. 5-9.
22. Курамшин Д.Х., Сенников С.В., Козлов В.А. Иммунотропные свойства возбудителя вирусного гепатита С // Журн. микробиол. – 2004. – № 2. – С. 110-114.
23. Возианова Ж.И., Корчинский Н.Ч. Дискуссионные вопросы лечения больных хроническими вирусными гепатитами // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. – С. 332-336.
24. Вовк А.Д. Проблема лікування хворих на хронічні вірусні гепатити // Там же. – Киев: ДИА, 2001. – С. 266-269.
25. Зайцев І.А., Бабаєв Ю.Я., Домашенко О.М. та ін. Аналіз ранньої вірусологічної відповіді на лаферон (інтерферон- α -2b) у хворих на хронічний гепатит С // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. – Одеса, 2002. – С. 304-305.
26. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Новый шанс победить гепатит С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 2. – С. 25-28.
27. Glue P., Rouzier-Panis R., Raffanel C. et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C // Hepatology. – 2000. – V. 32. – P. 647-653.
28. Громова Н.И., Богомоллов Б.П. Сравнительная оценка комбинированной терапии интроном А и пегинтроном в сочетании с рибавирином больных хроническим гепатитом С // Терапевт. архив. – 2004. – Т. 75, № 2. – С. 31-34.
29. Manns M.P., Mc Hutchison J.G., Gordon S.C. et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // Lancet. – 2001. – V. 358, N 9286. – P. 958-965.
30. Гусева С.А., Телегеев Г.Д., Топольницкий В.С. Реальдирон (альфа-интерферон): возможности применения в гематологической и инфекционной клинике. – К.: Логос, 2002. – 278 с.
31. Fried M.W., Schiffman M.L., Reddy R. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2002. – V. 347. – P. 975-982.
32. Волчек И.В. Комбинированная терапия Пег-Интроном и Ребетолом – новый мировой стандарт в лечении хронического гепатита С // Terra Medica nova. – 2002. – № 4. – С. 3-4.
33. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. – Киев.: Фотосоциоцентр, 2002. – 164 с.
34. Циклоферон в терапии вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции: Руководство для врачей / Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Аспель Ю.В., Романцов М.Г. / Под ред. Исакова В.А., Аспеля Ю.В. – С.-Пб.: Союз художников, 1999. – 40 с.
35. Андрейчин М.А., Господарський І.Я., Загріїчук О.П. Застосування індукторів інтерферонуутворення у хворих на гострі гепатити В і С // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. – С. 232-235.
36. Використання циклоферону у комплексному лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки: Методичні рекомендації / Дзяк Г.В., Гриценко І.І., Коваль О.А. та ін. – Дніпропетровськ, 2001. – 24 с.
37. Циклоферон в лечении заболеваний инфекционной природы: Методические рекомендации / Руденко А.А., Вовк А.Д., Боброва И.А. и др. – Киев, 2000. – 24 с.
38. Пеньков Д.Б., Малый В.П. Динамика выявления HCV РНК у больных острыми и хроническими формами вирусного гепатита С при лечении циклофероном // Проблемы медицинской науки та освіти. – 2003. – № 2. – С. 79-81.
39. Фролов В.М., Терьошин В.О., Пустовий Ю.Г., Віннікова Л.М. Ефективність нових українських препаратів антраля та амізону в лікуванні хронічних гепатитів // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 1. – С. 28-32.
40. Бугай Б.Г. Вплив амізону на ефективність інтерферону- α -2b у комплексному лікуванні хворих на гепатити В і С // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 26-29.
41. Андронати С.А., Литвинова Л.А., Головенко Н.Я. Пероральный индуктор эндогенного интерферона «Амиксин» и его аналоги // Журнал АМН Украины. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 53-66.
42. Амиксин. Применение в терапии острых и хронических вирусных заболеваний: Метод. рекомендации / Ершов Ф.И., Баткаев Э.А., Головкин В.И. и др. – М.: Медицина, 1998. – 16 с.

43. Никитин Е.В., Пясецкий Б.Н., Миронов В.Ю., Лапай В.С. Влияние амиксина на процессы интерферонообразования у больных хроническими вирусными гепатитами // Современные проблемы диагностики и терапии гепатитов. – Харьков, 2000. – С. 96-97.

44. Нікітін Є.В., Пясецький Б.М., Миронов В.Ю. та ін. Стан інтерфероногенезу у хворих на хронічні вірусні гепатити при лікуванні аміксином // Нове в діагностиці і терапії інфекційних

хвороб: Матер. наук.-практ. конф. (18-19.05.2000 р., Львів). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – С. 46-48.

45. Гебеш В.В., Топольницький В.С., Дегтяренко О.М. та ін. Діагностика і лікування гепатиту В // Керовані інфекції: Матер. наук.-практ. конф. (Івано-Франківськ, 14-15.05.2003. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 43-44.

46. Никитин Е.В. Проблемы терапии вирусных гепатитов // Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України. (Одеса, 25-27.09.2002). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 338-341.

© Ребенок Ж.О., 2005
УДК 616.126.1-022.7

Ж.О. Ребенок

ІНФЕКЦІЙНИЙ (СЕПТИЧНИЙ) ЕНДОКАРДИТ

Білоруський державний медичний університет, м. Мінськ

Найменування «септичний ендокардит» (СЕ), «інфекційний ендокардит» (ІЕ) – синоніми септичного захворювання з первинним септичним вогнищем в ендокарді, переважно на клапанах серця [1, 2]. Еволюція уявлень про СЕ відображена в «наборі» назв: *sepsis lenta*, *endocarditis septica lenta*, хвороба Черногубова-Шотмюллера, затяжний септичний ендокардит, септичний ендокардит, злоскісний ендокардит, затяжний ендокардит, бактерійний ендокардит, інфекційний ендокардит, підгострий інфекційний ендокардит, хронічний інфекційний ендокардит [1-10].

Визначення «інфекційний» менш відповідає природі хвороби. Не кожен інфекційний ендокардит є септичним (наприклад, ревматичний ендокардит), тоді як септичний інфекційним є обов'язково [1]. Проте термін «інфекційний ендокардит» витіснив найменування «септичний ендокардит», ймовірно, через своє зарубіжне походження [2, 11].

Своєрідність ІЕ виявляється в локалізації первинного септичного вогнища безпосередньо в кров'яному руслі (в ендокарді) – «ангіогенний сепсис», що зумовлює його симптоматику і прогноз [6, 9, 12, 13]. Актуальність ІЕ, як і інших септичних захворювань, полягає в постійному зростанні захворюваності та особливій тяжкості. За останні 20 років захворюваність ІЕ в Росії збільшилася в 3 рази. Серед чоловіків захворюваність в 3 рази вища, ніж серед жінок. Летальність при ІЕ в середньому віці досягає 24-31,2 %, в немолодому і старечому – 34-44,0 % [1, 13-18]. Летальність від ІЕ вища, якщо не використовується хірургічне ліку-

вання ІЕ, що «далеко зайшов» [18-20]. Реєстрована летальність і необхідність хірургічного втручання – показник недостатньої ефективності консервативного лікування ІЕ.

Септична природа ІЕ визначається:

а) персистенцією септичного вогнища/вогнищ в ендокарді;

б) перебігом хвороби на кшталт септичної ациклічності, тобто у вигляді безперервного наростання місцевих запально-деструктивних змін у первинних вогнищах і загальних імунотоксичних, тромбоемболічних, інфекційно-метастатичних й інших процесів з неминучим летальним вислідом за відсутності належного лікування [1, 9].

Формуванню септичного процесу сприяє недостатність протективних функцій імунітету у хворих на ІЕ [1, 9, 21]. При ІЕ знайдені порушення активності комплементу, надмірне утворення циркулюючих імунних комплексів, зміни співвідношення Т-хелпери/супресори, неадекватна поліклональна стимуляція В-лімфоцитів, утворення аутоантитіл й інші прояви імунної дисфункції [4, 15, 17, 22, 23]. Знайдені патоморфологічні ознаки імунної недостатності при ІЕ у вигляді атрофії тимуса з різким зменшенням лімфоїдних клітин і збіднення клітинними елементами периферичних лімфоїдних утворень, а також формування септичної селезінки [9]. Ациклічний перебіг хвороби – клінічне свідчення наявності імунної недостатності при ІЕ [9, 12, 24]. Тобто ІЕ, як і інші септичні захворювання, є інфекційним процесом в імуннедостатньому організмі.