

Етіологічне значення вірусу гепатиту С серед інших інфекційних чинників хронічного панкреатиту

О. Р. Шайген, Л. С. Бабінець

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, етіологія, патогенез, інфекційні чинники, вірус гепатиту С

Вступ. Проблема хронічного панкреатиту (ХП) є однією із актуальних у сучасній медицині. Останніми роками збільшилась увага до інфекційного агента, який може спричинити розвиток запального процесу в підшлунковій залозі (ПЗ).

Мета дослідження — на тлі вивчення літературних джерел оцінити роль інфекції у виникненні панкреатиту.

Основна частина. ХП є одним із актуальних захворювань у сучасній медицині. Саме захворювання печінки і ПЗ є найбільш тяжкими патологіями гастроентерологічного профілю, оскільки нерідко призводять до інвалідизації хворих працездатного віку, потребують довготривалого лікування і подальшого нагляду за станом пацієнтів впродовж тривалого періоду. При поєднаному ураженні печінки та ПЗ прогноз для одужання рідко сприятливий, оскільки тактика лікування особливо ускладнюється [3]. Значно зросла поширеність патології травної системи останніми роками і в Україні. Так, поширеність хронічного гепатиту з 2008 по 2012 рр. збільшилась у 2,2 рази, захворюваність ПЗ — у 3,2 рази. За даними Центру медичної статистики МЗ України за 2006–2013 рр., показники госпіталізації при хронічному перебігу панкреатиту зросли на 30,2%. При цьому у переважної частини пацієнтів гастроентерологічних клінік діагностують декілька захворювань, і одним із найчастіших захворювань, які перебігають супутньо із хронічним гепатитом та цирозом печінки, є ХП [3]. Несприятливі умови, що склались останніми десятиліттями, а саме епідемія вірусних гепатитів, зростання споживання алкоголю, поширення ожиріння та метаболічного синдрому, а відтак і неалкогольного стеатогепатозу, обумовлюють подальше зростання кількості пацієнтів з термінальними захворюваннями печінки, пік яких, за даними епідеміологічного аналізу, припадає на 2010–2020 рр. [2].

В основі розвитку хронічного рецидивуючого панкреатиту (ХРП) лежить ушкодження ацинарних клітин ПЗ різноманітними екзогенними та ендогенними факторами, серед яких найбільше поширення отримали хронічний алкоголізм (від 25%

до 80%) і хвороби біліарної системи (від 25% до 40%). У 5% випадків ХРП відносять до ідіопатичних захворювань, причину виникнення яких встановити при застосуванні сучасних методів діагностики неможливо [6].

Останніми роками все більше уваги приділяють інфекційному агенту, вплив якого може призвести до розвитку запального процесу в ПЗ. Причинами його виникнення можуть бути епідемічний паротит, вірус гепатиту, ентеровіруси, аденовірус, віруси Коксакі, мікоплазмоз, сальмонельоз, гельмінтоз та інші інфекції [7].

За останні 25 років накопичилися експериментальні та клінічні дані, які свідчать про причетність вірусів герпесу, зокрема цитомегаловірусів, до патогенезу атеросклерозу, який є одним із чинників виникнення ХП. Вперше цю концепцію висунули у 1973 р. E. Benditt і J. Benditt, які запропонували теорію «доброякісної неоплазії», згідно із якою атеросклеротична бляшка розвивається у результаті клональної експансії єдиної клітини, мутація якої спричинена впливом вірусного агента [7].

Головними біологічними і патогенетичними особливостями герпесвірусів є їх пожиттєве персистування в організмі хоча б один раз інфікованої ними людини, найсильніша залежність перебігу хронічного інфекційного процесу від стану імунітету вірусноносія і схильність до рецидиву [7]. Рецидивуюча герпетична інфекція щелепно-лицевої ділянки у 89% випадків поєднується з ерозивно-виразковими ураженнями гастродуоденальної зони, у 57% — з патологією жовчовивідних шляхів, 68% — із захворюваннями кишечника, 31% — ПЗ, у 97% — з ЛОР-патологією, у 62% — з хворобами сечостатевої системи, у 42% випадків — із захворюваннями дихальної системи [1].

З найбільшою ймовірністю розглядається роль цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) у виникненні ХРП. У роботах останніх років показано, що специфічні ЦМВІ-антитіла виявляються у 90% дорослого населення. Значно рідше титр антитіл перевищує критичні величини, характерні для латентної ЦМВІ [6].

Принциповими та відмітними особливостями ЦМВІ є найширший спектр клініко-патогенетичних варіантів інфекції і можливість ураження будь-яких органів і систем людини [6].

У даний час багато дослідників пов'язують розвиток атеросклерозу з імунзапальним процесом у судинній стінці, який виникає у відповідь на пошкодження ендотелію різними агентами і, зокрема, цитомегаловірусом, з наступною альтерацією матриксу судин ліпідами [6].

Доведено, що ЦМВІ здатна підвищувати атерогенність ліпопротеїдів низької щільності, пригнічувати активність ферментних систем, які здійснюють гідроліз жирів холестерину, а також пригнічувати антикоагулянтні властивості ендотелію [6].

Отже, розвитку і прогресуванню ішемічної хвороби серця і ХРП притаманні подібні патогенетичні механізми, які проходять стадію запалення [6].

Цитомегаловірус пошкоджує ПЗ з появою симптомів ХП. При розгорнутій клінічній картині герпесвірусних інфекцій (ЦМВІ, вірусу Епштейна — Барр) терапевти встановлюють різноманітні клінічні діагнози, зокрема гепатиту, панкреатиту [7].

У даний час із відомих вірусів гепатиту здатність до хронізації інфекції доведена для HBV, HCV, HDV (який існує в організмі тільки при наявності HBV та HGV). Для цих вірусів характерні однакові шляхи поширення (зокрема через кров та її продукти) і тривала персистенція в організмі. З'явилися повідомлення про окремі випадки хронізації гепатиту А, які свідчать про можливу персистенцію HAV. Одним з найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації HBV і HCV у тканинах лімфатичного і нелімфатичного походження. Це сприяло розумінню патогенезу багатосистемності ураження, який спостерігається при даних інфекціях, що дозволяє розглядати вірусний гепатит не як хворобу печінки, а як інфекційне захворювання, або системну (генералізовану) інфекцію [7].

Актуальність проблеми хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) обумовлена їх широкою розповсюдженістю та прогресивним перебігом із формуванням у частини пацієнтів циротичної трансформації. У теперішній час більшість випадків цирозу обумовлена вірусами гепатитів С, В та В+С [2]. Набагато складніша ситуація виникає при захворюванні вірусним гепатитом С, для якого притаманний безсимптомний (безжовтяничний) перебіг із подальшим розвитком хронічного процесу у 80% пацієнтів. ХВГ С має широкий діапазон клінічних проявів — від форм з мінімальною активністю процесу до тяжких прогресуючих з розвитком цирозу та первинної гепатоцелюлярної карциноми. У частини пацієнтів ХВГ С формується після перенесеного гострого гепатиту С, при цьому чітко прослідковується закономірність: гострий гепатит — ХГ — цироз — цироз-рак печінки. У решти хворих в анамнезі відсутній епізод гострої інфекції. ХВГ С тривалий час перебігає по типу персистуючого з мінімально вираженими клінічними і біохімічними ознаками активності процесу, що є причиною пізньої діагностики [5]. Найчастіше від моменту зараження до появи перших ознак інфекції проходить тривалий

латентний період. Виділений ряд факторів, які чинять негативний вплив на природний перебіг ХВГ С: вік понад 40 років до моменту інфікування, чоловіча стать, раса (не європейська), зловживання алкоголем, ожиріння, порушення обміну заліза, метаболічний синдром [5].

Особливе значення має розвиток панкреатиту на тлі вірусної інфекції В і С. Патогенез ураження ПЗ, так само, як і печінки, складається із реплікації вірусів в цих органах, гетерогенності генотипів і мутації геномів вірусів, прямого цитопатичного ефекту (для HCV), імунопатологічних змін у печінці і ПЗ, спільних імунологічних порушень. Так, антигени HBV і ДНК HBV в інтегративній та реплікаційній формах виявляються в ацинарних, протокових, ендокринних клітинах ПЗ, а HBsAg — і в панкреатичному секреті. У 1998 р. низкою дослідників була виявлена РНК HCV в тканинах ПЗ у 3 із 8 померлих внаслідок різних клінічних варіантів HCV-інфекції. Що стосується імунопатологічних змін, то вони, як при захворюваннях печінки, так і у випадках комбінації цих захворювань з панкреатитом, можуть бути представлені двома варіантами: поєднанням реакції гіперчутливості сповільненого типу з імунотоксичними процесами і патологією переважно імунотоксичного генезу. У першому випадку домінують паренхіматозні, у другому — судинні (васкуліти) зміни, причому особливе значення надається змішаній кріоглобулінемії (особливо при HCV-інфекції). У частині хворих на ХВГ С спостерігається синдром Шегрена («сухий» синдром: сіалоаденіт + кератокон'юнктивіт + панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ). Ушкодження ПЗ при вірусних гепатитах В і С може проявлятися у вигляді цукрового діабету, пов'язаного як із реплікацією вірусів в ендокринних клітинах органа, так і з імунопатологічним процесом. Частіше цукровий діабет розвивається при хронічній HCV-інфекції. Причому у таких пацієнтів у крові підвищується титр аутоантитіл до інсуліну і розвивається резистентність до нього [4].

Можна виділити наступні особливості перебігу ХВГ В і С:

- наявність маркерів HBV- або HCV-інфекції;
- поєднання з хронічним гепатитом або цирозом печінки;
- відсутність або мінімальна вираженість болювого синдрому;
- відсутність чіткої гіперферментемії (цитолізу ацинарних клітин, гепатоцитів);
- прояв мінімальними, повільно прогресуючими симптомами зовнішньосекреторної недостатності ПЗ;
- часто ушкодження ПЗ перебігає по типу індуративно-фіброзного («псевдотуморозного») панкреатиту з позапечінковим холестазом [4].

Оскільки ПЗ є потужним джерелом синтезу травних ферментів і найбільш чутливою до пошкодження із органів черевної порожнини, то порушення її функції проявляється формуванням зовнішньосекреторної недостатності, а в результаті — синдромами мальдигестії та мальабсорбції. При цьому порушення функціонального стану ПЗ

не завжди супроводжується грубими змінами її структури [9].

Ентеровірус RNA геном — flanked із непереверденою ділянкою (NTR) разом із 5' NTR сохаскє virus B3 (CVB3) 1-го типу утворює вірус потомства (poliovirus). Отриманий «фантастичний» вірус (CPV/49) копіюється в панкреатоцитах і викликає запалення в тканинах ПЗ. Одне щеплення із введенням CPV/49 експериментальним мишам стимулює захисні anti-CVB3 у нейтралізуючих антитілах титрах, що повністю захищає тварин від панкреатичної хвороби [7].

Зустрічається гострий початок цукрового діабету 1-го типу після тяжкої еховірусної інфекції. У відділенні медичної мікробіології університетської лікарні Nijmegen (Нідерланди) вважають, що заразні хвороби, зокрема викликані ентеровірусами, призводять до розвитку цукрового діабету 1-го типу. Розглядалися два можливі механізми цього процесу: вірус руйнує β-клітини шляхом цитолізу або сприяє розвитку аутоімунних явищ. Віруси були ізольованими і культивувалися із β-клітин. Віруси Коксакі В 3-го серотипу активно розмножувалися, і все закінчилося швидким зростанням їхньої кількості і масивною смертю β-клітин. Еховіруси не розмножувалися при культивуванні в β-клітинах, не було виявлено антитіл до компонентів останніх і прямої цитолітичної дії на β-клітини. Автори роблять висновок, що ентеровіруси викликають цукровий діабет за допомогою інших механізмів [7].

Для інсулінозалежного цукрового діабету характерна сезонність захворюваності: пік відбувається в осінні і зимові місяці із піком у жовтні та в січні, причому мінімум нових випадків цукрового діабету відмічається у червні та в липні. Максимум захворюваності цукровим діабетом у дітей відмічають у віці 5 та 11 років, що, ймовірно, пов'язано з можливістю впливу на його розвиток різних вірусних захворювань. У даний час вважається, що у тварин виникненню цукрового діабету сприяє інфікування вірусами енцефаломіокардиту, Коксакі, менінговірусом 2-го типу, реовірусом 1-го та 2-го типів, вірусом краснухи. У людини в патогенезі інсулінозалежного цукрового діабету певна роль відводиться вірусам Коксакі В3 і В4, реовірусу 3-го типу, вірусу паротиту, цитомегаловірусу і вродженій краснусі. Інші віруси (вірус гепатиту та ін.) набагато менше беруть участь у виникненні цукрового діабету, якщо взагалі беруть участь. Роль вірусної інфекції у походженні цукрового діабету, ймовірно, зводиться до того, що віруси первинно ініціюють пошкодження β-клітин в осіб із генетичною схильністю до такого пошкодження. Зазвичай від моменту появи вірусного захворювання до початку цукрового діабету проходить певний термін [7].

Панкреатит нерідко розвивається при СНІДі, проте через його латентний перебіг лікарі не звертають увагу на стан ПЗ. При обстеженні 86 ВІЛ-інфікованих, які не мали клінічних проявів панкреатиту, у 52 із них (60%) виявили гіперамілаземію або (і) гіперліпаземію. У 12 обстежених (14%) отримані показники перевищували норму понад у 2 рази [4].

Розвиток при СНІДі склерозуючого холангіту також створює передумови до залучення у патологічний процес ПЗ у рамках мультифокального фіброзу, через стенозування фатерового сосочка. Крім цього, потенційною причиною склерозуючого холангіту при СНІДі виступають криптоспоридії і цитомегаловірус. Останній, як вже вказувалося вище, здатний викликати панкреатит [4].

Передбачається можливість розвитку холестатичних захворювань печінки, патології ПЗ внаслідок впливу *Helicobacter pylori* і *Helicobacter bilis*. Ведуться дослідження з вивчення ролі *Helicobacter pylori* (виділений із печінки людини) і *Helicobacter bilis* (виділений із жовчного міхура людини) у виникненні захворювань печінки і ПЗ. Один або обидва види мікроорганізму виявляються у тканинах печінки (у жовчі) в 75% випадків первинного склерозуючого холангіту, в 92% випадків первинного біліарного цирозу і в 75% випадків гепатоцелюлярної карциноми та холангіокарциноми. Доведена обтяжуюча дія інфекції *Helicobacter pylori* на перебіг хронічного панкреатиту. Проте ці відомості є ще попередніми [4].

Імовірність розвитку інвазивних мікозів визначається основним захворюванням і рядом інших факторів, зокрема антибактеріальною терапією двома препаратами і більше, колонізацією грибами слизових оболонок, шкіри. Достовірно частіше інвазивний кандидоз розвивається при панкреатиті [7].

Нерідко при аутоімунному і неімунному панкреатиті (відповідно в 20,6% і 14,3% випадків) хронічному панкреатиту передують опісторхоз, який є причиною ураження ПЗ. Клінічні варіанти перебігу ранньої стадії захворювання різноманітні — від стертих форм до генералізованих алергічних реакцій із множинними ураженнями. Стерта форма обмежується субфебрилітетом, незначною еозинофілією при нормальному вмісті лейкоцитів. Хронічна стадія пов'язана із життєдіяльністю паразитів у жовчних протоках печінки і ПЗ. Спостерігається хронічне проліферативне запалення у протоковій системі ПЗ, що супроводжується фіброзом різного ступеня із дифузними змінами і ретенційними кістами в ПЗ. Наявні в даний час імунологічні методи діагностики опісторхозу і клонорхозу недостатньо специфічні і чутливі, і їх інколи доцільно використовувати лише як додаткові до паразитологічних методів. Паразитологічна діагностика, заснована на дослідженні та виявленні яєць гельмінтів у фекаліях і (або) дуоденальному вмісті, в даний час є єдиним засобом підтвердження діагнозу [7].

Аскаридоз може бути причиною розвитку ХП при кальцифікації аскарид у вірсунговій протоці [7].

Зміни, характерні для ХП, трапляються при туберкульозі кишечника і паразитарних його захворюваннях [7].

Описаний при лямбліозі ХП відрізняється більш доброякісним, ніж при його класичній формі, перебігом: доказом лямбліозної етіології захворювання вважають виявлення вказаних збудників у протоках залози та ефект від протипаразитарного лікування. Механізм мальабсорбції при лямбліозі пояснюється зниженням всмоктувальної функції кишечника, а також зміною ферментативної активності тонкої кишки та ПЗ [8].

Висновки. Враховуючи різноманітність чинників формування ХП, можна припустити поєднане ушкодження ПЗ кількома факторами одночасно.

Література:

1. Бекетова Г., Савичук Н., Алексєєнко Н. Лікування рецидивуючих герпетичних уражень верхніх відділів травного каналу у дітей. *Ліки України*. 2000. № 9. С. 55–57.
2. Гаврилук А. О. Наслідки хронічних вірусних гепатитів В, С та В+С. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2015. Т. XIV, № 4. С. 203–208.
3. Губергриц Н. Б. Современные возможности лечения сочетания хронического гепатита и хронического панкреатита токсической этиологии. *Участковый врач*. 2015. № 6. С. 23–25.
4. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М. Сочетанные заболевания печени и поджелудочной железы: этиопатогенетические варианты и принципы лечения. *Сучасна гастроентерологія*. 2002. № 2 (8). С. 33–37.
5. Лапасов С. Х., Хакимова Л. Р, Аблакулова М. Х., Ёрмухамедова Н. Н., Абдухамидова Д. Х. Диагностика, лечение и профилактика хронического гепатита С

Значимість інфекційного чинника повинна враховуватись при встановленні діагнозу ХП та при формуванні адекватної лікувальної тактики.

в условиях первичного звена медицинской помощи (обзор литературы). *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2017. № 2 (30). С. 13–21.

6. Пасиешвили Л. М., Заздравнов А. А. Роль вирусной инфекции в поражении поджелудочной железы у больных ишемической болезнью сердца. *Врачебная практика*. 2001. № 4. С. 43–45.
7. Решетилов Ю. И., Токаренко А. И., Дмитриева С. Н., Кузнецова Л. Ф., Сурмило Н. Н., Проценко Н. Н., Клавдиева Е. Ю., Кремзер А. А. Инфекции и их место среди других причин возникновения панкреатита. *Сучасна гастроентерологія*. 2002. № 2 (8). С. 24–29.
8. Тумольская Н. П. Роль лямблий в патологии человека. *Врач*. 2000. № 8. С. 23–25.
9. Чернега Н. В., Денисова М. Ф. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы у детей с хроническим вирусным гепатитом С. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 1 (75). С. 29–33.

УДК 616.37-089:616.9-022.7

doi: 10.33149/vkr.2019.01.06

UA Етіологічне значення вірусу гепатиту С серед інших інфекційних чинників хронічного панкреатиту

О. Р. Шайген, Л. С. Бабінець

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, етіологія, патогенез, інфекційні чинники, вірус гепатиту С

У статті представлений огляд сучасних даних літератури щодо ролі різних етіологічних факторів у розвитку хронічного рецидивуючого панкреатиту. Велику увагу приділено інфекційним агентам (вірусам епідемічного паротиту, гепатитів В і С, ентеровірусам, аденовірусам, мікоплазмам, сальмонелам) у формуванні запального процесу в тканині підшлункової залози. Розглянуто особливості патогенезу хронічного панкреатиту, асоційованого з інфекцією вірусами гепатиту В і С; показано, що ураження підшлункової залози обумовлено реплікацією вірусів безпосередньо у клітинах цього органу, імунопатологічними змінами печінки, а також супутніми імунологічними порушеннями. Підкреслено ймовірність розвитку цукрового діабету як одного з клінічних проявів реплікації вірусів в ендокринних клітинах підшлункової залози. Детально описані клінічні прояви екзо- та ендокринної недостатності підшлункової залози при інфікуванні різними вірусами, зокрема Коксакі В та ентеровірусами; перераховані особливості перебігу цукрового діабету, викликаного інфікуванням

зазначеними патогенами. Розглянуто характерні риси хронічного панкреатиту у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД, у пацієнтів з паразитарною патологією (опісторхоз, клонорхоз, аскаридоз, лямбліоз); охарактеризована роль гелікобактерій у розвитку хронічного запального процесу в тканині підшлункової залози. Висловлено припущення про можливе одночасне ураження зазначеного органу декількома інфекційними факторами; підкреслена важливість виявлення збудників інфекційних захворювань для своєчасного встановлення вірного діагнозу і підбору адекватної терапії.

УДК 616.37-089:616.9-022.7

doi: 10.33149/vkr.2019.01.06

RU Этиологическое значение вируса гепатита С среди других инфекционных факторов хронического панкреатита

Е. Р. Шайген, Л. С. Бабінець

Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, этиология, патогенез, инфекционные факторы, вирус гепатита С

В статье представлен обзор современных данных литературы относительно роли различных этиологических факторов в развитии хронического рецидивирующего панкреатита. Большое внимание уделено инфекционным агентам (вирусам эпидемического паротита, гепатитов В и С, энтеровирусам, аденовирусам, микоплазмам, сальмонеллам) в формировании воспалительного

процесса в ткани поджелудочной железы. Рассмотрены особенности патогенеза хронического панкреатита, ассоциированного с инфекцией вирусом гепатита В и С; показано, что поражение поджелудочной железы обусловлено репликацией вирусов непосредственно в клетках этого органа, иммунопатологическими изменениями печени, а также сопутствующими иммунологическими нарушениями. Подчеркнута вероятность развития сахарного диабета как одного из клинических проявлений репликации вирусов в эндокринных клетках поджелудочной железы. Детально описаны клинические проявления экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы при инфицировании различными вирусами, в том числе Коксаки В и энтеровирусами; перечислены особенности течения сахарного диабета, вызванного инфицированием указанными патогенами. Рассмотрены характерные черты хронического панкреатита у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом, у пациентов с паразитарной патологией (описторхозом, клонорхозом, аскаридозом, лямблиозом); охарактеризована роль хеликобактерий в развитии хронического воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы. Высказано предположение о возможном одновременном поражении указанного органа несколькими инфекционными факторами; подчеркнута значимость выявления возбудителей инфекционных заболеваний для своевременного установления верного диагноза и подбора адекватной терапии.

EN **Etiological significance of the hepatitis C virus among other infectious factors of chronic pancreatitis**

O. R. Shayhen, L. S. Babinets

Ternopil State Medical University n. a. I. Y. Horbachevsky, Ukraine

Key words: pancreas, chronic pancreatitis, etiology, pathogenesis, infectious factors, hepatitis C virus

The article presents a review of modern literature data on the role of various etiological factors in the development of chronic recurrent pancreatitis. Much attention is paid to infectious agents (viruses of epidemic parotiditis, hepatitis B and C, enteroviruses, adenoviruses, mycoplasmas, salmonellae) in the formation of the inflammatory process in the pancreatic tissue. The features of the pathogenesis of chronic pancreatitis associated with viral infection B and C are considered; it has been shown that the lesion of the pancreas is caused by the replication of viruses directly in the cells of this organ, immunopathological changes in the liver, and concomitant immunological disorders. The probability of developing diabetes mellitus, as one of the clinical manifestations of viral replication in pancreatic endocrine cells, is underlined. The clinical manifestations of exocrine and endocrine insufficiency of the pancreas during infection with various viruses, including Coxsackie B and enteroviruses, are described in detail; the features of the course of diabetes caused by infection of these pathogens are listed. The peculiarities of chronic pancreatitis in HIV-infected and AIDS patients, in patients with parasitic pathology (opisthorchiasis, clonorchosis, ascariasis, giardiasis) are considered; the role of helicobacteria in the development of a chronic inflammatory process in pancreatic tissue is characterized. It has been suggested that a given organ may be simultaneously affected by several infectious factors; the importance of identifying pathogens of infectious diseases for the timely formulation of the correct diagnosis and the selection of adequate therapy is emphasized.