

ІМУНОЛОГІЯ

За редакцією

*доктора медичних наук, професора Л.В. Кузнецової
доктора медичних наук, професора В.Д. Бабаджана
член-кор. НАМН України, професора Н.В.Харченко*

Затверджено

*Міністерством освіти і науки, молоді та спорту
України як підручник для лікарів-курсантів післяди-
пломної освіти, лікарів-інтернів і студентів вищих ме-
дичних навчальних закладів IV рівня акредитації*

Вінниця

ТОВ «Меркьюрі-Поділля»

2013

УДК 612.017.1+616-056.3(075)

ББК 52.54+52.5

К 49

Автори: Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко, О.С.Прилуцький, Т.П.Гарник, А.М.Пілецький, С.В.Зайков, П.Г.Кравчун, В.І.Літус, Т.І.Гавриленко, А.І.Курченко, А.І.Літус, Л.І.Романюк, Н.Ю.Вороненко, Л.С.Осипова, О.В.Назар, І.М.Хоменко, О.П.Назаренко, Г.В.Кузнецов, Я.А.Соцька, І.В.Лоскутова, А.В.Грем'яков, О.Г.Кузнецов, Л.Л.Воронцова, А.В.Юркіна, Т.О.Єлізарова, П.І.Ринчак, О.О.Нагорна, О.І.Залюбовська, І.В.Андріанова, Т.В.Машенська

Рецензент: Мельников О.Ф., доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторії патофізіології та імунології ДУ «Інститут отоларингології імені О.С.Коломійченко» НАМН України

Рекомендовано вченою радою НМАПО імені П.Л.Шупика як підручник
(протокол № від 2013 р.)

К 49 Імунологія: підручник / Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко та ін.; за ред. Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко. – Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013.- с.
ISBN

В підручнику описані найбільш поширені методи визначення імунокомпетентних клітин та імуноглобулінів, що є складовими частинами імунограми, проілюстровані варіанти імунної відповіді при різних варіантах запалення, імунодефіцитних станах та можливості їх імунокорекції. Підручник призначений для студентів, лікарів – слухачів клінічних імунологів, фахівців з лабораторної імунології та зацікавлених в імунології лікарів різних спеціальностей.

ББК 52.54+52.5

©Л.В.Кузнецова, В.Д.Бабаджан, Н.В.Харченко, О.С.Прилуцький, Т.П.Гарник, А.М.Пілецький, С.В.Зайков, П.Г.Кравчун, В.І.Літус, Т.І.Гавриленко, А.І.Курченко, А.І.Літус, Л.І.Романюк, Н.Ю.Вороненко, Л.С.Осипова, О.В.Назар, І.М.Хоменко, О.П.Назаренко, Г.В.Кузнецов, Я.А.Соцька, І.В.Лоскутова, А.В.Грем'яков, О.Г.Кузнецов, Л.Л.Воронцова, А.В.Юркіна, Т.О.Єлізарова, П.І.Ринчак, О.О.Нагорна, О.І.Залюбовська, І.В.Андріанова, Т.В.Машенська, 2013

ISBN

© ТОВ «Меркьюрі-Поділля», 2013

ЗМІСТ

Передмова.....	6
СТРУКТУРА І ПРИНЦИПИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ.....	9
Органи імунної системи.....	10
Молекули, що беруть участь в імунній відповіді і є її продуктами.....	23
Імуноглобуліни.....	25
Регуляція діяльності імунної відповіді.....	29
Етапи формування імунної відповіді.....	33
Специфічний імунітет.....	36
Регуляторні ідіотипи.....	44
Вікова імунологія.....	45
Критичні періоди імунітету дитини.....	48
Імунологічні порушення при старінні.....	51
ЦИТОКИНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ І ЇХ ЗМІНИ ПРИ ДЕЯКИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ.....	55
Цитокіни.....	55
Інтерлейкіни.....	56
Чинники некрозу пухлин.....	63
Інтерферони.....	64
ІМУНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	67
Імунологічні тести.....	71
Лазерна проточна цитофлюориметрія.....	76
Функціональні тести.....	82
Вивчення синтезу цитокінів на рівні окремих клітин.....	108
HLA-типуювання.....	120
Лімфоцитотоксичний тест.....	122
Молекулярне HLA-генотипування.....	125
Клінічне значення HLA-типуювання та генотипування.....	129
Імунологічні (серологічні) методи дослідження інфекційних хвороб.....	143
Діагностика in vitro (визначення IgE антитіл) специфічної алергії.....	145
ПОНЯТТЯ ПРО ІМУННИЙ СТАТУС ТА ІМУНОГРАМУ.	
ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ІМУНОГРАМ.....	151
Інтерпретація імунограм.....	157
Рекомендації, якими необхідно користуватися при інтерпретації імунограм.....	170

МЕХАНІЗМИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ, ВІРУСНИХ, ГРИБКОВИХ ТА ПРОТОЗОЙНИХ ІНФЕКЦІЯХ.....	175
Особливості імунітету при бактерійних інфекціях.....	177
Імунна відповідь при інвазії внутрішньоклітинних мікроорганізмів.....	190
Особливості імунітету при гострих вірусних інфекціях.....	193
Особливості імунітету при «повільних» вірусних інфекціях.....	197
Особливості імунограм при вірусних гепатитах.....	205
Особливості імунітету при бактерійних інфекціях, що мають первинно-хронічний перебіг.....	208
Особливості імунітету при грибкових захворюваннях.....	209
Особливості імунітету при протозойних захворюваннях.....	209
Особливості імунітету при глистових інвазіях.....	210
Механізми уникання мікроорганізмів від імунної відповіді.....	211
Особливості імунного статусу при аутоімунних захворюваннях.....	216
Динаміка лейко- та імунограм при інфекційних захворюваннях.....	219
Класифікація імунограм при інфекційному запаленні.....	224
Особливості імунограми при деяких запальних хворобах.....	226
 ПРИРОДЖЕНА ІМУННА НЕДОСТАТНІСТЬ.....	228
Класифікація первинних імунодефіцитів.....	229
Класифікація спадкових імунодефіцитів за МКХ-10.....	230
Діагностика первинних імунодефіцитів.....	232
Фізикальне дослідження.....	236
Лабораторні методи дослідження.....	238
Дослідження гуморального імунітету.....	242
Дослідження клітинного імунітету.....	244
Загальні принципи лікування імунодефіцитів.....	249
Клінічні форми первинних імунодефіцитів.....	251
 НАБУТІ ІМУНОДЕФІЦИТНІ СТАНИ.....	316
Недостатність імунітету та інфекції.....	316
Набуті (вторинні) імунодефіцити.....	318
Діагностика вторинних імунодефіцитів.....	326
Клініко-імунологічна характеристика вторинних імунодефіцитів.....	328
Вторинні імунодефіцити в дитячому віці.....	333
Застосування імуномодуляторів при вторинних імунодефіцитах.....	336
Вторинні імунодефіцити в деяких клінічних випадках.....	345
Вторинні імунодефіцити при хронічному рецидивуючому фурункульозі.....	350
Вторинні імунодефіцити при хронічних запальних процесах бронхо-легеневої системи.....	354
Вторинні імунодефіцити при внутрішньоклітинних інфекціях.....	359

Вторинні імунodefіцити при вірусних інфекціях.....	361
Вторинні імунodefіцити при паразитарних інвазіях.....	364
Синдром хронічної втоми.....	364
Профілактика і імунореабілітація при вторинних імунodefіцитах.....	371
ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ: ІМУНОПАТОГЕНЕЗ, ІМУНОДІАГНОСТИКА, ІМУНОКОРЕКЦІЯ.....	
ВІЛ інфекція. Імунопатогенез.....	379
Лабораторна діагностика ВІЛ-інфекції і СНІДу.....	392
Антиретровірусні хіміопрепарати.....	395
ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ІМУННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....	
Принципи імунотерапії, імункорекція та імунотропуляції.....	402
Імунотропні лікарські засоби.....	408
Характеристика імунотропуляторів.....	408
Основні критерії призначення імунотропних препаратів.....	441
Правила призначення імунотропних препаратів.....	445
Хвороби і ускладнення, обумовлені імунотерапією та імунотропуляцією.....	446
Імунореабілітація.....	447
Методика проведення глюкокортикостероїдної терапії.....	449
Антибіотикотерапія імунodefіцитних станів.....	453
Емпірична антибактеріальна терапія при імунodefіцитних станах.....	461
Клінічні прояви, профілактика та лікування грипу.....	464
Грибкові інфекції у імуноскомпроментованих хворих.....	469
Особливості імунітету при глистових інвазіях.....	495
ІМУНОТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ.....	
Імунотоксична дія лікарських препаратів.....	497
Основні джерела несприятливих екологічних впливів на людину.....	501
Основні хімічні забруднювачі повітря приміщень та їх вплив на організм людини.....	503
Найбільш значні чинники забруднення навколишнього середовища.....	505
Вплив факторів довкілля на синдром хронічної втоми.....	510
Сучасна концепція дієтичного лікування хворих на бронхіальну астму з син- дромом хронічної втоми.....	520
СЛОВНИК ІМУНОЛОГІЧНИХ ТЕРМІНІВ.....	
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	

Передмова

Клінічна імунологія є наукою, що швидко розвивається, дає уявлення про механізми імунних реакцій в організмі, ролі імунних та імунопатологічних реакцій в патогенезі як імунозалежних, так і імунонезалежних захворювань.

Проблема імунозалежної патології сьогодні дуже актуальна. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) поширеність імунодефіцитів і алергічних захворювань продовжує збільшуватися в усьому світі. За даними Українського науково-дослідного центру клінічної імунології та імунопрофілактики НАМН та МОЗ України кількість хворих з виявленими первинними генетично детермінованими імунодефіцитами становить близько 1% населення, придбаними - до 20%; від 30 до 38% населення України має порушення імунної системи. Очікують, що в ХХІ столітті алергічні та імунодефіцитні захворювання за поширеністю вийдуть на перше місце.

До основних факторів зростання патології імунної системи слід віднести: екологічне забруднення, застосування вакцин і сироваток, стресові ситуації, зловживання алкоголем, куріння, застосування наркотиків, вірусні інвазії, в тому числі, ВІЛ-інфекція.

У зв'язку з цим, під імунною недостатністю розуміють вроджений або набутий дефект імунної системи, що виражається нездатністю організму здійснювати реакції клітинного і (або) гуморального імунітету. Імунна недостатність характеризується зниженням кількості або активності імунокомпетентних клітин, зумовлених впливом як екзоантигенів, так і ендоантигенів. Імунна недостатність характеризується появою клінічних проявів порушень функцій імунної системи, пов'язаних з реалізацією чужорідними антигенами своїх патогенних властивостей. Наявність імунної недостатності клінічно характеризується кволим перебігом запальних процесів, схильністю до їх рецидування, персистенцією інфекційних агентів.

Імунна недостатність може бути відносною, якщо кількість і якість антигенної агресії перевищує функціональні можливості імунної системи, та абсолютною при зниженні функціональних можливостей імунної системи у імунокомпроментованих осіб (імунодефіцит).

Цілеспрямована діагностика, вивчення і лікування захворювань людини, зумовлених імунною недостатністю, почали розвиватися після опублікування в 1952 році англійським дослідником О.К.Брутоном

(O.C.Bruton) історії хвороби юнака з агамаглобулінемією і рецидивуючими бактеріальними інфекціями. Позитивний лікувальний ефект регулярного введення імуноглобулінової фракції сироватки крові послужив підставою для встановлення взаємозв'язку між порушенням антитілоутворення і розвитком хронічних бактеріальних інфекцій у людини.

У 50-60-х роках були описані багато захворювань, при яких виявлені ті чи інші форми імунної недостатності, наприклад, ряд захворювань з аплазією або гіпоплазією вилочкової залози: синдром Ді Джорджи, синдром Незелофа, швейцарський тип тяжкої комбінованої імунної недостатності та інші.

Істотний прогрес у вивченні патогенезу імунної недостатності намітився в кінці 60-х років, коли було встановлено два ефекторних механізмів імунної відповіді (клітинний - пов'язаний з активністю Т-лімфоцитів і гуморальний - з активністю В-лімфоцитів) та розроблено принципово нові методи оцінки імунологічної реактивності людини. Великий внесок у вивчення захворювань з імунною недостатністю зробила група дослідників на чолі з американським педіатром-імунологом Р.А.Гудом (R.A.Good). У 1971 році група експертів опублікувала класифікацію вроджених захворювань з імунною недостатністю.

Останні десятиліття ознаменувалися революційними змінами теоретичних і прикладних основ клінічної імунології і пов'язані з розробкою нових методів досліджень, таких як імуноцитохімічні, цитофлюориметричні, лазерна проточна цитофлюориметрія, полімеразна ланцюгова реакція, HLA-типуння, аналіз поліморфізму генів, в тому числі, що кодують молекули головного комплексу гістосумісності, які дозволили більш детально вивчити особливості імунологічної толерантності, протипухлинного нагляду, розробкою теорій хелпер-супресорної і ідіотипічної регуляції, уявленням про цитокіни, антигени гістосумісності і імунні реакції Т-хелпер 1 і 2 типу, теорії аутоіmunітету, імунодефіцитних станів, що створило передумови для розробки нових методів імунотерапії, імунопрофілактики і імунореабілітації, заснованих на спрямованій регуляції імунних реакцій.

В останні роки все більше виявляється захворювань людини, в патогенезі яких важливу роль відіграє недостатність імунних механізмів. В зв'язку з цим питання, пов'язані з імунною патологією, актуальні практично для кожної медичної дисципліни: терапії (хронізація запальних процесів, що відбуваються у внутрішніх органах, у імунокомпроментованих хворих, аутоіmunні захворювання, використання

сучасних імуноотропних препаратів); хірургії (післяопераційні ускладнення, перитоніт, сепсис, ефективне загоєння ран); в отоларингології (патологія лімфоглоткового кільця, придаткових пазух носа, алергічні риніти); в офтальмології (алергічні, інфекційні та аутоімунні захворювання очей); в неврології (демієлізуючі захворювання, аутоімунна судинна патологія і вегетативні дисфункції); в ендокринології (цукровий діабет та його ускладнення, аутоімунні тиреоїдити); в гематології (аутоімунні анемії, лімфопроліферативні процеси, аlogenна і аутологічна трансплантація кісткового мозку); в трансплантології (попередження і лікування синдрому відторгнення трансплантата), в стоматології (пародонтоз, стоматити, імпланти). Тому очевидно, що вивчення особливостей діагностики та лікування порушень функціонування імунної системи знаходиться в полі зору лікарів практично всіх спеціальностей.

Недостатність імунних механізмів виявляється нерідко і при ряді захворювань, що протікають нібито з гіперімунним компонентом (аутоімунні захворювання, алергічні процеси). У зв'язку з цим припускають, що у деяких хворих підвищена продукція аутоантитіл проти самих різноманітних антигенів організму (наприклад, проти еритроцитів, нуклеїнових кислот тощо) може бути пов'язана з дефіцитом Т-лімфоцитів-супресорів з переважною функцією по відношенню до антитілопродукуючих клітин.

Імунодіагностика є однією з основ клінічної імунології, за допомогою якої дається характеристика окремих ланок імунної системи та їх функціональний стан. Для оцінки стану імунної системи пацієнтів проводяться спеціальні імунологічні тести, які зводяться в єдиний документ - імунограму. Дані імунограми дозволяють зробити висновок про можливу причину патологічного стану, розробити схему імунотерапії, спрогнозувати результати лікування.

У зв'язку з цим видання підручника є актуальною проблемою, який присвячений питанням діагностики і лікування імунної недостатності і створеного відповідно до основних тенденцій розвитку клінічної і лабораторної імунології.

Підручник може бути корисним лікарям різних галузей медицини, клінічним та лабораторним імунологам, студентам вищих медичних закладів і медичних факультетів університетів, лікарям-інтернам у їх практичній роботі.

СТРУКТУРА І ПРИНЦИПИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

У сучасній медицині імунологія зайняла значне місце як галузь, що розвивається, і на неї покладають надії лікарі різних спеціальностей. **Клінічна імунологія** – це клінічна і лабораторна дисципліна, яка займається обстеженням, діагностикою і лікуванням хворих з патологічними процесами, що розвиваються в результаті порушення імунних механізмів, а також тими випадками, коли імунологічні маніпуляції є важливою частиною терапії і (або) профілактики.

Порушення розвитку, диференціювання імунокомпетентних клітин, їх функціонування, синтезу їх продуктів або регуляції цих процесів ведуть до порушень імунологічних функцій. Ці порушення можуть залишатися безсимптомними або виявляються клінічно, і по тяжкості клінічні прояви коливаються від м'яких до фатальних. Такі порушення можуть стосуватися основних клітин імунної системи: Т- і В-лімфоцитів, фагоцитів, природних кілерів та їх продуктів: білків системи комплементу, імуноглобулінів, цитокінів.

Значна частина порушень пов'язана з природженими або придбаними дефектами продукції імунокомпетентних клітин або їх функцій. Інші випадки імунодефіцитів пов'язані з малігнізацією імунокомпетентних клітин та їх неконтрольованою проліферацією, надмірним накопиченням їх продуктів. Різноманітними можуть бути клінічні прояви порушень регуляції імунологічних функцій: нерегульованої активації системи комплементу, нерегульованої продукції і рецепції цитокінів.

Імунна система складається з таких органів: кістковий мозок, тимус, селезінка, лімфатичні вузли, скупчення лімфоїдної тканини. Розрізняють первинні - центральні (кістковий мозок і тимус) і вторинні - периферичні (селезінка, лімфатичні вузли, скупчення лімфоїдної тканини) органи імунної системи. Всі вони взаємозв'язані системою кровообігу, лімфотокую і єдиною системою імунорегуляції.

Імунітет - це еволюційно обумовлена сукупність реакцій взаємодії між системою імунітету і біологічно активними агентами (антигенами), що направлені на збереження фенотипічної постійності внутрішнього середовища (гомеостазу) організму.

Основні функції імунної системи: контроль за антигенним станом внутрішнього середовища організму, захист організму від патогенних мікроорганізмів і протипухлинний нагляд. У виконанні цих функцій беруть участь як механізми неспецифічного захисту, так і специфічна

іmunна відповідь на конкретні інфекційні або пухлинні антигени. Специфічна іmunна відповідь підсилює механізми неспецифічного захисту, робить їх більш цілеспрямованими.

Органи іmunної системи

Центральні органи іmunної системи - кістковий мозок і тимус виконують найважливіші функції, забезпечуючи самооновлення іmunної системи. У цих органах відбуваються процеси проліферації клітин-попередників, їх диференціювання і дозрівання, аж до виходу в циркуляцію і заселення периферичних органів іmunної системи зрілими імунокомпетентними клітинами.

Кістковий мозок. Всі клітини крові, у тому числі імунокомпетентні клітини, походять з поліпотентної стоволової клітини, яка дає початок різним паросткам кровотворення, зокрема, мієло-моноцитарному і лімфоцитарному. Напрям диференціювання ранніх попередників залежить від впливу їх мікрооточення, від впливу стромальних клітин кісткового мозку.

Дія окремих цитокінів на клітини-попередники в умовах *in vitro* проявляється стимуляцією зростання окремих колоній, що складаються з лейкоцитів певного типу. Звідси їх назва - колонієстимулюючі чинники: GM-CSF, G-CSF, M-CSF. Гранулоцитарно-моноцитарний чинник стимулює проліферацію ранніх загальних клітин-попередників мієло-моноцитопоезу, а також клітини-попередники кожного з паростків. Ще більш універсальним є так званий мульти-CSF (інтерлейкін-3), який стимулює всі паростки кровотворення. Продуцентами цих ростових чинників та інших цитокінів є стромальні клітини кісткового мозку, макрофаги і активовані лімфоцити. Інтерлейкін-1 і інтерлейкін-6 є синергістами колонієстимулюючих чинників в стимуляції, проліферації клітин-попередників та індукують продукцію ростових чинників.

Тимус (вилочкова залоза) є єдиним органом іmunної системи, що піддається швидкій віковій інволюції. Протягом перших 50 років життя щорічно втрачається по 3% істинно тимічної тканини, яка поступово заміщається жировою і сполучною тканиною. Відповідно знижується і продукція Т-лімфоцитів. Найвища продукція Т-лімфоцитів зберігається до двох років життя, а потім швидко падає. Проте, слід зазначити, що кількість Т-лімфоцитів в циркуляції зберігається на досягнутому рівні. Річ у тому, що значну частину популяції Т-лімфоцитів складають клітини, які довго живуть і не потребують постійного оновлення. Тому

чисельність Т-клітин може підтримуватися в дорослому організмі і у відсутності тимусу. Більш того, зрілі Т-лімфоцити піддаються, так званій «клональній експансії», тобто виборчій проліферації у відповідь на зустріч зі своїм антигеном, за рахунок чого їх чисельність зростає. Після створення пулу периферичних Т-лімфоцитів втрата тимусу вже не призводить до катастрофічного зниження імунітету. На користь цього говорять результати імунологічного обстеження дорослих людей, що перенесли тимектомію.

Периферичні органи імунної системи. Периферичні органи імунної системи - лімфатичні вузли, селезінка і лімфоїдна тканина, що асоціюється із слизовими оболонками, є місцем зустрічі антигенів з імунокомпетентними клітинами, місцем розпізнавання антигену і розвитку специфічної імунної відповіді, місцем взаємодії імунокомпетентних клітин, їх проліферації (клональної експансії), антиген-залежного диференціювання і місцем накопичення продуктів імунної відповіді.

Лімфатичні вузли функціонують як своєрідні фільтри лімфи, затримуючи мікроорганізми та інші частинки, що потрапили в лімфу. Разом з тим лімфовузли є місцем взаємодії імунокомпетентних клітин в ході специфічної імунної відповіді, місцем синтезу антитіл-імуноглобулінів, місцем, де розігруються події клітинно-опосередкованого імунітету.

Один лімфовузол має масу близько 1 грама, містить приблизно 2000 мільйонів лімфоцитів, що відповідає 25% всіх циркулюючих в крові лімфоцитів. Кожну годину з лімфовузла виходить в лімфу кількість лімфоцитів, еквівалентна його потрійній вазі. Велика частина (90%) клітин в цій еферентній лімфі є лімфоцитами, що покинули кров'яне русло на території цього лімфовузла. Мічені лімфоцити, введені в кров, знову опиняються в лімфі вже через декілька годин, досягаючи максимуму через 20 годин. Серед клітин лімфовузла близько 10% складають макрофаги і близько 1% - дендритні клітини.

Тканина лімфовузла складається із зовнішнього кортикального шару, в якому скупчення клітин утворюють фолікули, частково - із зародковими центрами, і внутрішнього мозкового шару з меншим вмістом лімфоцитів у поєднанні з макрофагами, які зосереджені по ходу лімфатичних і судинних синусів. Така структура лімфовузлів дає можливість вільної циркуляції і рециркуляції лімфоцитів між лімфою, кров'ю і тканинами. Певні зони лімфовузла заселяються строго певними клітинами.

Селезінка. В селезінці, як і в лімфовузлах, є Т-залежні і В-залежні зони. Періартеріолярними лімфоїдними скупченнями є Т-залежні зони. Селезінка є місцем розпізнавання антигену, антигензалежної проліфера-

ції і диференціювання Т- і В-лімфоцитів, їх активації, а також продукції і секреції специфічних антитіл імуноглобулінів. Основна відмінність селезінки від лімфовузлів полягає в тому, що селезінка є місцем специфічної імунної відповіді на антигени, які циркулюють в крові, а в лімфовузлах відбуваються процеси специфічної імунної відповіді на антигени, що потрапляють в лімфу. Крім того, селезінка з її багаточисельною мережею макрофагів в червоній пульпі виконує функції фільтру крові, що видаляє з крові чужорідні частинки і молекули, які потрапляють туди, а також постарілі еритроцити, або еритроцити, навантажені імунними комплексами.

Лімфоїдна тканина асоціюється із слизовими оболонками. Скупчення лімфоцитів, макрофагів та інших допоміжних клітин були виявлені у складі багатьох органів і тканин, особливо у складі слизових оболонок. Безпосередньо під мукозним епітелієм в тісному зв'язку з епітеліальними клітинами розташовуються лімфоцити Пейєрових пляшок тонкого кишечника, лімфоїдних фолікулів апендиксу, мигдалин глотки, лімфоїдних фолікулів підслизового шару верхніх дихальних шляхів і бронхів, сечостатевого тракту. Всі ці лімфоїдні скупчення отримали збірну назву - асоційована із слизовими оболонками лімфоїдна тканина (MALT від mucosal-associated lymphoid tissue).

Імунокомпетентні клітини. Імунокомпетентні клітини знаходяться в стані рециркуляції, тобто постійно відбувається обмін клітинами між кров'ю, лімфою і лімфоїдними органами. Це необхідно для реалізації специфічної імунної відповіді, оскільки імунна система повинна бути готова відповісти на будь-який з безлічі чужорідних антигенів, що потрапляє в будь-яку ділянку тіла. Оскільки кожен окремий антиген розпізнається лише дуже невеликою частиною популяції лімфоцитів, тільки постійна рециркуляція може створити умови для зустрічі кожного антигену з одиничними лімфоцитами, що несуть специфічні для нього антиген-розшукувачі рецептори. У органах імунної системи, де відбувається ця зустріч, відбувається взаємодія антиген-специфічних лімфоцитів з іншими клітинами, що виконують роль допоміжних, беруть участь в запуску імунної відповіді та в її ефекторній фазі. До допоміжних клітин відносяться дендритні клітини, мононуклеарні фагоцити, гранулоцити та ін.

В процесі диференціювання на мембранах клітин системи імунітету з'являються різні макромолекули - маркери, що відповідають певній

стадії розвитку клітинних популяцій. У 1983 р. Перша міжнародна робоча нарада з антигенів диференціювання лейкоцитів ввела в практику клінічної імунології термін "clusters of differentiation" (кластери диференціювання, скорочено CD). З використанням моноклональних антитіл стало можливим провести кількісний аналіз популяцій клітин крові та класифікувати їх відповідно до наявності поверхневих **CD-антигенів** (від англ. - clusters of differentiation - кластери диференціювання).

У 1989 р. Четверта нарада прийняла робочу номенклатуру диференцірованих антигенів лімфоцитів людини. Моноклональні антитіла з фактично ідентичною специфічністю до даного мембранного антигену були згруповані і позначені відповідним номером кластера диференціювання (CD). Всі вони виконують функції рецепторів адгезинів, після взаємодії з якими всередину клітини поступає сигнал і відбувається її активація, супресія або навіть апоптоз.

CD3 - несуть зрілі (інтактні) Т-лімфоцити, забезпечує передачу сигналу від Т-клітинного антиген-специфічного рецептору (ТКР) в цитоплазму. Антигенспецифічний Т-клітинний рецептор, CD3 та інші корецептори складають комплекс, що розпізнає чужорідний антиген зв'язаний з молекулами головного комплексу гітосумісності I чи II класу (МНС I або II), в залежності від типу клітин (CD8 чи CD4).

CD4 - маркер Т-хелперів, корецепторна структура Т-клітинного рецептора; один з рецепторів вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ); бере участь в розпізнаванні антигенів, що асоціюються з молекулами МНС II класу і є для них рецептором.

CD8 - маркер Т-супресорів і цитотоксичних лімфоцитів, його мають деякі NK-клітини; корецепторна структура Т-клітинного рецептора; залучається до розпізнавання антигенів за участю молекул МНС I класу, є рецептором для молекул МНС I класу.

CD14 – маркер моноцитів. CD14 розміщений на поверхні моноцитів і макрофагів і бере участь в активації цих клітин через Toll-подібний рецептор-4 (TLR4).

CD16 – маркер натуральних кілерів (NK-клітин), низькоафінний Fc-рецептор для IgG III типу. Ця молекула бере участь в антитілозалежній клітинній цитотоксичності, здійснюваною NK. Окрім NK-клітин ця молекула представлена в більшості нейтрофілів.

CD19 - мають пре-В-лімфоцити і В-лімфоцити, він є частиною їх

рецепторного комплексу, залучається до їх активації (сигнал трансдукції, асоційований з CD21). CD19 не виявляється на лімфоїдних клітинах інших типів.

CD21 - рецептор для компонента комплементу C3d. Можливо ця молекула сприяє рецептор-опосередкованому поглинанню антигену В-клітиною. Молекула CD21 є також рецептором для вірусу Епштейн-Бара. Цей маркер експресований на всіх зрілих В-клітинах і фолікулярних дендритних клітинах. CD21 може бути використаний для кількісної оцінки В-лімфоцитів.

CD22 – експресований на зрілих В-лімфоцитах, молекулах адгезії, бере участь в негативній регуляції В-клітин.

CD25 - α -ланцюг рецептора IL2, з'являється тільки при активації клітини і в результаті формується високоафінний рецептор IL2. CD25 (маркер активації) експресують різні типи клітин периферичної крові: CD4+, CD8+, NK, CD4+NKT-клітини, В-лімфоцити, моноцити. CD25+ клітини в нормі можуть складати до 18% від загальної популяції лімфоцитів.

CD56 – адгезійна молекула NCAM (neural cell adhesion molecule). Окрім природних кілерів CD56 експресується на багатьох типах клітин, у тому числі на Т-лімфоцитах.

CD69 та **CD95** є на клітинах з ознаками апоптозу.

CD45 – антиген, представлений на поверхні усіх лейкоцитів людини, за своєю природою є тирозинфосфатазою. Рівень експресії CD45 нарастає у міру диференціювання гемопоетичних клітин від незрілих попередників до зрілих форм. Максимальний рівень CD45 виявлений на зрілих лімфоцитах, проміжний на клітинах мієлоїдного ряду. Існує 3 ізоформи CD45:

- **CD45RO** - експресується на ефektorних Т-клітинах, Т-клітинах пам'яті, В-клітинах, моноцитах і макрофагах.

- **CD45RA** – експресується на наївних Т-клітинах, В-клітинах, моноцитах.

- **CD45RB** – представлений на Т, В-лімфоцитах, моноцитах, гранулоцитах.

У таблиці 1 представлені відомі на сьогоднішній день кластери диференціювання, що визначені в клітинах імунної системи за допомогою моноклональних антитіл.

Таблиця 1

Перелік кластерів диференціювання, визначених в клітинах імунної системи за допомогою моноклональних антитіл

Антиген	Ліганд	Клітини, що несуть антиген	Функції антигену
1	2	3	4
Маркери Т-лімфоцитів			
CD1	--	Т-лімфоцити коркового слою тимусу (тімоцити) та дендритні клітини Лангерганца	Пов'язаний з бета2-мікроглобуліном, бере участь в представленні антигену незрілим Т-лімфоцитам
CD2	LFA-3	Т-лімфоцити та NK-клітини, Е-РОК	Рецептор до еритроцитів барана, бере участь в активації Т-лімфоцитів
CD3	--	зрілі Т-лімфоцити, рецептор для антигену на Т-клітинах	Пов'язаний з антиген-розпізнаючим рецептором Т-лімфоцитів, бере участь в їх активації
CD4	MHC II класу	Т-хелпери/індуктори, моноцити	Присутній на Т-хелперах, забезпечує їх взаємодію з макрофагами
CD5	CD72	Т- і В-лімфоцити	Присутній на зрілих Т-лімфоцитах і незначній частині В-лімфоцитів, з'являється на лейкозних В-лімфоцитах при хронічному лімфолейкозі
CD6		зрілі Т-лімфоцити	
CD7	--	Т-лімфоцити, тімоцити, NK-клітини (частина)	Присутній на кістково-мозкових попередниках Т-лімфоцитів і зрілих Т-лімфоцитах
CD8	MHC I класу	Т-супресори/кілери та NK-клітини (частина)	Присутній на цитотоксичних Т-лімфоцитах, забезпечує їх взаємодію з клітинами-мішенями
CD16		NK-клітини	
CD19		незрілі та зрілі В-лімфоцити	
CD20		зрілі В-лімфоцити	
CD22, CD23		В-клітини мигдалин, 70% В-клітин крові	
CD25	Інтерлейкін-2	Т-, В- і NK-лімфоцити, моноцити	Альфа-ланцюг рецептора до інтерлейкіну-2 (p55), маркер активованих Т- і В-лімфоцитів
CD28	CD80	Т-лімфоцити	Бере участь в активації Т-лімфоцитів
CD29	Фібро-нектин	Т-лімфоцити	Забезпечує адгезію до позаклітинного матриксу, маркер активованих Т-лімфоцитів

Продовження таблиці

1	2	3	4
CD38	--	T- і B-лімфоцити, активовані B-лімфоцити	Присутній на T-лімфоцитах кіркової речовини тимусу, активованих T-лімфоцитах, незрілих B-лімфоцитах і плазматичних клітинах, бере участь в регуляції функцій B-лімфоцитів
CD43	ICAM-1	T- і B-лімфоцити, гранулоцити, моноцити	Бере участь в активації T-лімфоцитів
CD45	--	Всі лейкоцити	Бере участь в активації лімфоцитів, внутрішньоклітинна частина рецептора є тирозинкіназою
CD45RO	--	T- і B-лімфоцити, гранулоцити, моноцити	Маркер клітин пам'яті (лімфоцитів CD4), ефекторних клітин
CD45RA	--	Всі лейкоцити	Маркер T і B-лімфоцитів та моноцитів
CD45RB	--	T- і B- лімфоцити, моноцити, гранулоцити	Маркер зрілих T і B-лімфоцитів та моноцитів
CD71	Трансферин	T-лімфоцити, моноцити	Рецептор трансферину, маркер активованих T-лімфоцитів
Маркери B-лімфоцитів			
Поверхневі імуноглобуліни	Антиген	B-лімфоцити	Присутні тільки на зрілих B-лімфоцитах
CD10	--	B-лімфоцити	Присутній на незрілих B-лімфоцитах, з'являється на лейкозних клітках при гострому лімфолейкозі
CD19	--	B-лімфоцити	Присутній на пре-B-лімфоцитах і на всіх зрілих B-лімфоцитах, бере участь в активації B-лімфоцитів
CD20	--	B-лімфоцити	Присутній на всіх B-лімфоцитах
CD21	C3d, CD23	B-лімфоцити	Рецептор до комплекменту і вірусу Епштейн-Бара
CD23	IgE	B- і T-лімфоцити, моноцити, еозинофіли	Низькоафінний рецептор до Fc-фрагменту IgE
CD32	IgG	B-лімфоцити, гранулоцити	Низькоафінний рецептор до Fc-фрагменту IgG
CD40	gp39	B-лімфоцити	Стимулює проліферацію B-лімфоцитів, за будовою схожий з CD27 і рецептором чинника некрозу пухлин
CD72	CD5	B-лімфоцити	З'являється на кістково-мозкових попередниках B-лімфоцитів, бере участь в їх диференціюванні

Продовження таблиці

1	2	3	4
HLA-DR	Антиген, CD4	В- і Т-лімфоцити, моноцити	Антиген МНС II класу, бере участь в представленні антигену Т-хелперам і їх активації, маркер активованих Т-лімфоцитів
Маркери моноцитів і макрофагів			
CD11a	ICAM-1	Всі лейкоцити	Альфа-ланцюг LFA-1, бере участь в міжклітинній адгезії
CD11b	C3bi, фібринектин	Моноцити, гранулоцити, NK-лімфоцити	Альфа-ланцюг CR3, бере участь в міжклітинній адгезії
CD11c	C3bi	Моноцити, гранулоцити, В- і NK-лімфоцити	Альфа-ланцюг CR4, бере участь в міжклітинній адгезії
CD14	TLR4	Моноцити, макрофаги	Приймає участь в активації цих клітин через Toll-подібний рецептор-4
CD18	--	Всі лейкоцити	Бета-ланцюг рецепторів CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18, бере участь в міжклітинній адгезії
Маркери NK-лімфоцитів			
CD3	--	Зрілі NK- і Т-лімфоцити	
CD16	Fc-фрагмент IgG	NK-лімфоцити, моноцити і гранулоцити	Низькоафінний рецептор IGG
CD56	--	NK- і Т-лімфоцити	Присутній на частині Т-лімфоцитів, бере участь в міжклітинній адгезії, NCAM (neural cell adhesion molecule)
CD57	--	NK- і Т-лімфоцити	Присутній на частині лімфоцитів CD8, при деяких вірусних інфекціях збільшується число лімфоцитів, що несуть одночасно CD8 і CD57

Примітка: (–) - невідомий або відсутній; CR - рецептор до компонентів комплементу; ICAM - молекули міжклітинної адгезії (Inter Cellular Adhesion Molecule); LFA - лімфоцитарний функціональний антиген (Lymphocyte Function-associated Antigen).

Лімфоцити - це єдині клітини організму, здатні специфічно розпізнавати і розрізняти різні антигени і відповідати активацією на контакт з певним антигеном. При схожій морфології малі лімфоцити діляться на дві популяції, що мають різні функції і продукують різні білки.

В-лімфоцити. Одна з популяцій лімфоцитів отримала назву В-лімфоцити, від назви органу "бурса Фабріціуса", де було вперше виявлено дозрівання цих клітин у птахів. Маркер CD20 представлений на В-клітинах всіх стадій розвитку В-лімфоцитів. У людини В-лімфоцити дозрівають в кістковому мозку. В-лімфоцити розпізнають антигени специфічними рецепторами імуноглобулінової природи (CD19-22), які у міру дозрівання експресуються на їх мембранах. Взаємодія антигену з такими рецепторами є сигналом активації В-лімфоцитів, та їх антиген-залежного диференціювання в плазматичні клітини, що активно продукують і секретують специфічні для даного антигену антитіла - імуноглобуліни.

При дозріванні В-лімфоцити змінюють клас імуноглобулінів, які синтезуються ними. Спочатку В-лімфоцити синтезують імуноглобуліни класу М (IgM), при дозріванні 10 % В-лімфоцитів продовжують синтезувати IgM, 70 % перемикаються на синтез IgG, а 20 % - на синтез IgA. Наступна експресія поверхневого IgD означає, що клітина готова до стимуляції антигеном. Деякі клітини, таким чином, несуть поверхневі Ig трьох різних класів: М, G і D або М, А і D, але усі молекули Ig на одній клітині мають однаковий ідіотип і, отже, кодуються одними і тими ж генами V(H) і V(L). Після стимуляції антигеном поверхневий IgD втрачається і у клітин пам'яті не виявляється. Антигенна структура зрілого В-лімфоциту: CD19, CD20, CD21, CD45R, CD40, МНС II кл., IgM, IgD. Окрім молекул рецепторного комплексу на поверхні В-клітин експресуються молекули гістосумісності МНС II кл., оскільки В-лімфоцити є антиген-презентуючими клітинами.

В-лімфоцити складаються з декількох субпопуляцій:

1) В1 - лімфоцити - попередники плазмоцитів, несуть на мембрані диференційований антиген CD5+, синтезують антитіла IgM після контакту з антигеном без взаємодії з Т-лімфоцитами;

2) В2 - лімфоцити - попередники плазмоцитів, проходять диференціювання в кістковому мозку від стовбурової клітини до попередників В-лімфоцитів під впливом ростових чинників, інтерлейкінів (IL-1, 4, 6) синтезують імуноглобуліни усіх класів після контакту з антигеном у відповідь на взаємодію з Т-хелперами. Ці клітини забезпечують гуморальний імунітет на антигени, розпізнавані Т-хелперами;

3) В3-лімфоцити (К-клітини), або В-кілери, вбивають клітини-антигени, покриті антитілами. Відносяться до великих гранулярних лімфоцитів, здатних розпізнавати (як і Т-клітини) зміни клітинної поверхні, які виникають при злоякісному переродженні чи вірусній інфекції. Крім

того, на відміну від цитотоксичних Т-лімфоцитів, вони ефективно розпізнають клітини, поверхня яких не має молекул МНС або частково їх втратила;

4) В-супресори гальмують функцію Т-хелперів, а В-лімфоцити пам'яті, зберігаючи і передаючи пам'ять про антигени, активно синтезують певні імуноглобуліни при повторній зустрічі з антигеном.

Особливістю В-лімфоцитів є те, що вони спеціалізуються на конкретних антигенах. При реакції В-лімфоцитів з антигеном, що зустрічається уперше, утворюються плазмоцити, які виділяють антитіла саме проти цього антигену. Утворюються клони В-лімфоцитів, відповідальні за реакцію з цим конкретним антигеном. При повторній реакції розмножуються і синтезують антитіла тільки В-лімфоцити, а точніше - плазмоцити, спрямовані проти цього антигену. Інші клони В-лімфоцитів не беруть участь в реакції. В-лімфоцити безпосередньо не приймають участь в боротьбі з антигенами. Під впливом стимулів від фагоцитів і Т-хелперів вони трансформуються в плазмоцити, які і синтезують антитіла імуноглобуліни, які знешкоджують антигени.

Т-лімфоцити отримали свою назву у зв'язку з їх диференціюванням у тимусі. Зрілі Т-лімфоцити (CD2, CD3) на відміну від незрілих (тимоцитів – CD2) здатні відповідати проліферацією на Т-клітинні мітогени. За функціями серед Т-лімфоцитів розрізняють ефекторні (CD8 цитотоксичні лімфоцити – CTL, Т-кілери) і регуляторні (CD4+ Т-хелпери-Th) субпопуляції.

Т-хелпери стимулюють проліферацію і диференціювання цитотоксичних лімфоцитів, В-клітин і утворення антитіл. Тобто, Т-хелпери мають хелперну функцію (стимулюють В-лімфоцити для продукції імуноглобулінів) і індукторну функцію (стимулюють проліферацію і диференціювання цитотоксичних лімфоцитів, що відповідають на розчинні антигени проліферацією і продукцією лімфокінів).

Внутрішньоклітинні паразити, здатні вижити усередині макрофагів, руйнують механізми знищення, властиві цим клітинам. Проте такі мікроорганізми не здатні перешкодити макрофагам переробити невеликі фрагменти антигенів (неповний фагоцитоз) і експонувати їх на своїй поверхні (процесінг). Т-хелпери, відзначені цими антигенами, здатні впізнавати комбінацію з антигену і молекули МНС II класу на поверхні макрофага і зв'язуватися з нею (антигенпредставлення), а потім продукувати цитокіни (інтерферон- γ), які активують макрофаги, запускаючи пошкоджені раніше мікробіцидні механізми макрофагів, і викликають загибель внутрішньоклітинних мікроорганізмів – повний фагоцитоз (рис. 1).

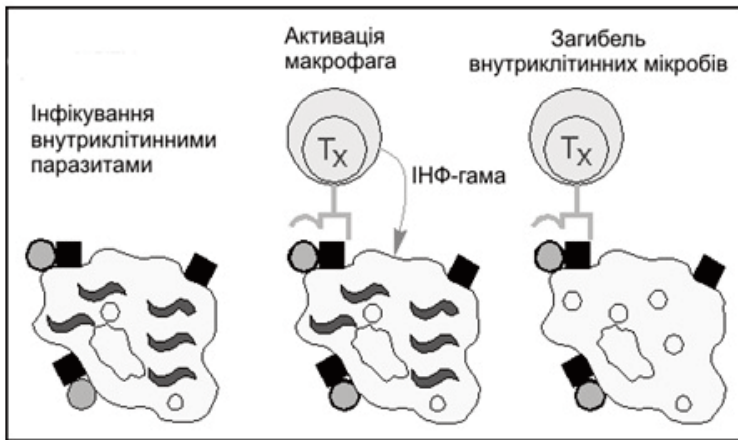


Рис. 1. Активація макрофагів Т - хелперами

Примітка: кружки - поверхневий мікробний антиген; квадрати - молекули МНС класу ІІ, хвилясті лінії - внутрішньоклітинні паразити.

Існує дві субпопуляції CD4⁺ Т-хелперів - Т-хелпери 1 і 2 типів, що не мають відмінностей за антигенною структурою, але розрізняються за набором (профілем) цитокінів, які вони здатні синтезувати у відповідь на антигенну стимуляцію, і від цього профілю залежить, який з двох основних типів імунної відповіді буде реалізований (клітинний або гуморальний).

Т-хелпери 1 типу (Th1) мають диференційні антигени CD3, CD4, CD29, CD45Ra. Це - активатори клітинного імунітету, натуральних кілерів і моноцитів. Якщо наївна Т-клітина розпізнає антиген, що презентується макрофагом, то вона трансформується в Т-хелпер 1 типу. На цій клітині з'являються маркери диференціювання CD25 та CD45RB. Функція таких клітин - посилення активності макрофагів, спрямованої на знищення захопленого антигену, або приведення його в імуногенну форму.

Продукуючи інтерлейкіни-2, 3, 12, ІФН- γ і ФНО- β , ГМ-КСФ, вони викликають активацію цитотоксичних Т-лімфоцитів, натуральних кілерів, макрофагів та Т-ефектори гіперчутливості уповільненого типу. Th1 забезпечують імунітет проти вірусів, внутріклітинних бактерій і онкогенних клітин. Активність Th1 подавляє інтерлейкін-10.

Т-хелпери 2 типу (Th2) мають диференційовочні антигени CD3, CD4, CD29, CD45Ra і відповідають за кооперацію з В-клітинами. Якщо Т-клітина розпізнає антиген, що розміщений на поверхні В-лімфоцитів, то це розпізнавання є сигналом до трансформації в Т-хелпери 2 типу, які

забезпечують посилення продукції антитіл. На цій клітині з'являються маркери диференціювання CD25 та CD45RB. Продукуючи інтерлейкіни 4, 5, 6, 10 та 13, вони активують гуморальну імунну відповідь, В-лімфоцити і алергічне запалення. Стимулюючи продукцію плазматичними клітинами імуноглобулінів IgM, IgG4 і IgA, Th2, забезпечують імунітет проти звичайних (позаклітинних) бактерій і їх токсинів. Активація еозинофілів, тучних клітин і стимуляція синтезу імуноглобуліну E (IgE) веде до розвитку алергії. Активність Th2 подавляє ІФН- γ .

Т-лімфоцити, що несуть на своїй поверхні антигени CD8, мають супресорну (щодо В-лімфоцитів і продукції ними імуноглобулінів) і цитотоксичну активність.

CD8 Т-супресори гальмують розвиток імунної відповіді як на власні, так і на чужі антигени, забезпечуючи імунологічну толерантність.

Цитотоксичні CD8 Т-лімфоцити (CD8+ CTL, Т-кілери) - це ефектори клітинної імунної відповіді, що забезпечують руйнування чужорідних клітин.

Особливість Т-клітинного рецептору - здатність розпізнавати чужорідний антиген тільки в комплексі з власними клітинними антигенами на поверхні допоміжних антиген-представлених клітин (дендритних або макрофагів). На відміну від В-лімфоцитів, здатних розпізнавати антигени в розчині і зв'язувати білкові, полісахаридні і ліпопротеїдні розчинні антигени, Т-лімфоцити можуть розпізнати тільки короткі пептидні фрагменти білкових антигенів, представлені на мембрані інших клітин в комплексі з власними антигенами головного комплексу гістосумісності. CD4 Т-лімфоцити здатні розпізнавати антигенні пептиди в комплексі з антигенами гістосумісності (major histocompatibility complex) МНС II класу, а CD8 Т-лімфоцити здатні розпізнавати антигенні пептиди в комплексі з антигенами гістосумісності МНС I класу.

Натуральні кілери (CD3-CD16+CD56+, NK-клітини) є субпопуляцією лімфоцитів, відрізняються від Т-лімфоцитів відсутністю Т-клітинного рецептора (ТКР-). Активовані NK можуть нести на своїй поверхні CD25, HLA - DR, інтегрини, CD69, трансферинний рецептор CD71, NK-рецептори. Їх морфологічні ознаки - крупні розміри і наявність гранул в цитоплазмі є підставою для їх другої назви - великі гранулярні лімфоцити (ВГЛ). На відміну від Т-клітин літична активність NK-клітин проявляється при первинному контакті без попередньої сенсibiliзації. Їх основна функціональна характеристика - здатність вбивати деякі пухлинні клітки. В периферичній крові NK-клітини складають від 5 до 20% циркулюючих лімфоцитів.

NK-клітини розвиваються незалежно від Т- і В-лімфоцитів і не несуть характерних для Т- і В-лімфоцитів поверхневих маркерів. Їх поверхневий фенотип: ТКР-, CD3-CD16+CD56+, але вони мають деякі загальні з Т-лімфоцитами сигнальні молекули: CD2, окремі компоненти CD3, α -ланцюг CD8.

Природні регуляторні Т-клітини - Treg (CD3+CD4+CD25+) Treg - підклас CD4+ Т-лімфоцитів, які можуть антигенспецифічно пригнічувати Т-клітинну імунну відповідь. Ці клітини контролюють імунну відповідь при трансплантації органів і тканин. Природні Treg здатні відповідати як на власні, так і на мікробні агенти.

Специфічних поверхневих маркерів Treg не описано. Від звичайних активованих Т-лімфоцитів Treg можна відрізнити за додатковими фенотипічними ознаками. На активованих Т-клітинах з'являється CD40L (CD154) - молекула, яка необхідна для контакту з антиген-представленими клітинами, відсутня ізоформа CD45RO. Природні Treg в периферичній крові мають наступний фенотип: CD4+, CD25+, CD45RO+, CD62L+, CD122, CD152+, GITR - glucocorticoid - induced TNF - R family.

Мононуклеарні фагоцити (CD14, CD64). Система мононуклеарних фагоцитів, яка включає кістково-мозкові попередники, що походять з єдиної стоволової клітини, - монобласт і промоноцит, циркулюючий в крові моноцит і зрілі тканинні макрофаги. Мононуклеарні фагоцити забезпечують природжений неспецифічний захист організму за рахунок своєї фагоцитарної функції.

Основні функції макрофагів: фагоцитоз корпускулярних часток, мікроорганізмів (важливий клітинний фактор природного резистентності - «професійні сміттярі»), секреція біологічно активних речовин, презентація антигену. Біологічна функція макрофагів полягає в тому, що вони фагоцитують антиген і представляють його лімфоцитам, беруть участь в індукції запалення, в цитотоксичній протипухлинному імунітеті, в процесах регенерації і інволюції, в гуморальній і клітинному імунітеті.

Молекули, що секретуються макрофагами, виконують ефекторні і регуляторні функції. При формуванні специфічної імунної відповіді макрофаги виконують функцію презентації антигену.

Для цього захоплений макрофагами антиген піддається переробці у фаголізосомах. Пептидні фрагменти антигену, що утворюються в результаті обмеженого протеолізу, комплексуються з молекулами антигенів головного комплексу гістосумісності класу 2 і виставляються на мембрані макрофага у формі, доступній для розпізнавання Т-лімфоцитами.

Макрофаги постійно дозрівають з циркулюючих в крові моноцитів, що мають кістково-мозкове походження. Покидаючи кров'яне русло, дозріваючі макрофаги мігрують в різні тканини організму. У легенів вони представлені альвеолярними макрофагами. Велика кількість макрофагів знаходиться в сполучній тканині, в лімфовузлах і лімфоїдній тканині, що асоціюється із слизовими оболонками, зокрема із слизовими оболонками повітрянослизових шляхів. Оновлення тканинних макрофагів відбувається в основному за рахунок рекрутування моноцитів з крові.

Дендритні клітини і клітини Лангерганса мають кістково-мозкове походження. Розрізняють фолікулярні й інтердигітальні дендритні клітини. Перші виявляють у В-зонах лімфатичних вузлів і селезінки, вони мають на своїй поверхні рецептор до Fc-фрагмента імуноглобулінів, але позбавлені антигенів МНС класу II, вони презентують антиген В-лімфоцитам. Інтердигітальні дендритні клітини містяться в Т-клітинних ділянках лімфатичних вузлів і селезінки, мають на своїй поверхні антигени МНС класу II, але не містять рецептори до Fc-фрагмента, беруть участь у презентації антигену для Т-лімфоцитів.

Гранулоцити. В ефекторній фазі специфічної імунної відповіді можуть брати участь й інші лейкоцити крові: гранулоцити або поліморфноядерні лейкоцити. Ці клітини складають першу лінію неспецифічного протимікробного захисту. Вони першими мобілізуються у вогнище запалення або інфекції і від їх фагоцитарної активності залежить елімінація збудників. Їх мобілізація з кров'яного русла різко підвищується під впливом цитокінів макрофагального походження (інтерлейкін-8) або C5a-фракції активованої системи комплементу. Інші продукти макрофагів активують функції гранулоцитів (туморнекротизуючий фактор).

Молекули, що беруть участь в імунній відповіді і є її продуктами

Система комплементу - це комплекс розчинних білків і білків клітинної поверхні, взаємодія яких опосередковує різні біологічні ефекти: руйнування (лізис) клітин, залучення лейкоцитів в осередок інфекції або запалення (хемотаксис), полегшення фагоцитозу (опсонізація), стимуляція запалення і реакцій гіперчутливості (анафілатоксини). Велика частина компонентів комплементу синтезуються гепатоцитами і мононуклеарними фагоцитами. Компоненти комплементу циркулюють в крові в неактивній формі. Існують два взаємозв'язані шляхи активації компле-

менту: класичний і альтернативний. Каскадну активацію комплементу запускають імунні комплекси (класичний шлях активації) або пряме розщеплювання C3 (альтернативний шлях активації).

Класичний шлях починається зв'язуванням з комплексом антиген-антитіло (IgG або IgM) компоненту C1, який при цьому активується і набуває здатності розщеплювати C4 на C4a і C4b, а C2 на C2a і C2b. При цьому утворюється комплекс C4bC2a, який виконує функції C3-конвертази і розщеплює C3 на C3a і C3b. Після цього C3b приєднується до комплексу, який набуває складу: C4bC2aC3b. Цей комплекс функціонує як C5-конвертаза, розщеплюючи C5 на C5a і C5b. Фракція C5b може самостійно прикріплюватися до клітинної мембрани і створювати ядро для формування мембран-атакуючого (літичного) комплексу. З C5b на мембрані послідовно зв'язуються C6, C7, C8, C9. Компонент C9 за структурою і властивостями нагадує білок - перфорін - цитотоксин природних кілерів і цитотоксичних лімфоцитів.

Альтернативний шлях починається з фракції C3b, яка присутня в сироватці в низькій концентрації. Чинник В зв'язується з C3b, утворюючи комплекс C3bВ і служить субстратом для чинника D. Під впливом чинника D чинник В в цьому комплексі розщеплюється на Ba і Bb, причому у складі комплексу залишається Bb. Цей комплекс має протеолітичну дію на C3, який розщеплюється на C3a і C3b. Комплекс C3bBb дуже нестабільний і для збереження активності комплексується ще з білком сироватки крові під назвою «пропердин». Він ефективно стабілізує полісахариди, гліколіпіди, глікопротеїни поверхні мікроорганізмів. При цьому комплекс C3bBb зв'язується з мікробною поверхнею і каталізує продукцію великих кількостей C3b. Комплекс, що надалі утворився, набуває властивостей C5-конвертази і запускає формування літичного ефекту.

При активації комплементу утворюються: 1) медіатори запалення, 2) опсоніни, що зв'язуються з клітинами-мішенями і полегшують їх фагоцитоз, 3) мембраноатакуючий комплекс, що руйнує клітини-мішені.

Адгезійні молекули. Рух лейкоцитів у вогнище запалення або інфекції починається з серії адгезійних подій, кожна з яких стосується лейкоцитів певного типу: нейтрофілів, моноцитів або лімфоцитів. Циркулюючі лейкоцити, зазвичай, вступають лише в швидкоплинні контакти з ендотеліальними клітинами посткапілярних венул: лейкоцити як би «ковзають» по поверхні ендотелію судинної стінки. Ця фаза забезпечує взаємодією спочатку Р-, а потім L- і Е-селектинів з вуглеводними компо-

нентами мембран клітин. L-селектин експресований на більшості лейкоцитів. P-селектин ендотеліальних клітин опосередкує адгезію нейтрофілів і моноцитів до ендотелію. E-селектин експресується на активованих ендотеліальних клітинах і підтримує адгезію лімфоцитів.

Фаза ковзання відбувається без активації лейкоцитів, проте ковзаючи лейкоцити при контактах з поверхнею ендотелію отримують сигнали активації, що веде до їх іммобілізації. Наступає друга фаза міцної адгезії, що опосередкована посиленням здатності лейкоцитарних інтегринів зв'язуватися з лігандами з суперсімейства імуноглобулінів на ендотеліальних клітинах. Як сигнали активації можуть служити цитокіни (хемокіни): макрофагальний запальний протеїн (MIP- β), макрофагальний хемоаттрактантний протеїн (MCP-1), інтерлейкін 8 (IL-8), міграцію-інгібуючий чинник (MIF), тромбоцитаривуючий чинник (PAF), C5a-фракції комплементу, які здатні зв'язуватися з глікозамінгліканами поверхні ендотеліальних клітин і діяти на «ковзаючі» лейкоцити.

Імуноглобуліни

Імуноглобуліни (антитіла). Продуктами гуморальної імунної відповіді є специфічні антитіла - імуноглобуліни.

У сироватці здорової людини близько 65% загального білка складає альбумін, а решта - імуноглобуліни (Ig). Це крупні, складно побудовані молекули глікопротеїнів, що побудовані з важких і легких поліпептидних ланцюгів.

Біологічні властивості імуноглобулінів. Молекула імуноглобуліну (антитіла) виконує два типи функцій: скріплення антигену на основі специфічного розпізнавання епітопа антигену паратопом антитіла і ефекторні функції. Розпізнавання і скріплення антигенних епітопів є функцією варіабельних ділянок імуноглобуліну, а ефекторні функції визначаються константною ділянкою. Скріплення антигену приводить до конформаційних змін в константній ділянці, які відбиваються на ефекторних функціях антитіл: зв'язуванні комплементу, взаємодії з FCR, експресії алоантигенів та ін.

Фізичні, антигенні і функціональні відмінності між константними ділянками визначають 5 основних класів важких ланцюгів - M, G, A, E і D і відповідні їм 5 класів імуноглобулінів. У більшості вищих біологічних видів присутні антитіла всіх 5 класів.

IgM. В процесі еволюції антитіла класу IgM з'явилися першими. Вони

ж першими синтезуються у відповідь на первинну антигенну стимуляцію, тобто IgM є маркерами первинної імунної відповіді. Оскільки вони мають пентамерну структуру з 10 активними центрами, то вони ефективні в скріпленні і аглютинації мікроорганізмів і секретуються В-лімфоцитами на 4 – 5 добу після стимуляції антигеном.

IgG - антитіла класу IgG при імунній відповіді з'являються в сироватці услід за IgM. Вони мають здатність активно зв'язуватися своєю Fc-ділянкою з Clq і рецепторами фагоцитів. Поступають в позасудинні простори і (через плаценту) до плоду. Більшість біологічних видів мають декілька підкласів IgG. IgG синтезуються зрілими Т-лімфоцитами у результаті специфічної адаптивної імунної відповіді і з'являються у крові через 14 – 16 днів з моменту антигенної стимуляції і досягають максимуму на 21 – 24 день.

IgA - основні антитіла містяться в секреті, в легенях, кишечнику, сечі. Мають додаткову структуру - секреторний компонент, що оберігає молекулу антитіла від розщеплювання. Основна функція IgA - запобігати проникненню антигенів із зовнішніх поверхонь у тканини.

IgE здатні через Fc-фрагмент зв'язуватися з тучними клітками і стимулювати їх дегрануляцію.

IgD існують і діють на поверхні В-клітин, виконуючи регулюючі функції. Схоже, вони є антигензв'язуючими рецепторами В-лімфоцитів.

Неспецифічний (врожений імунітет). Якщо виникає необхідність захистити організм, наприклад при попаданні в нього інфекційного збудника, в першу чергу, вступають чинники природженого (природного) імунітету.

Природжений неспецифічний (природний) імунітет - це, перш за все, механічні *бар'єри і фізіологічні чинники*, які перешкоджають проникненню інфекційних агентів в організм.

Природні бар'єри - чинники природної резистентності організму, створюють перешкоди для проникнення в організм збудників захворювань. До головних природних бар'єрів в організмі людини належать:

1. Шкіра і слизові оболонки (включаючи продукovanі ними екзосекрети).

2. Гістогематичні (гемато-енцефалічний, плацентарний) та гістолімфатичні бар'єри, включаючи дренажну функцію лімфатичних вузлів. Стримувальна роль - перешкоджання гематогенному проникненню збудника у тканини у випадках бактеріємії при сепсисі; захист від агресії імунної системи "забар'єрних" органів - головного мозку, щитоподібної залози, яєчка, ока, комплексу "плацента-плід".

3. Целюлярний бар'єр, який забезпечується оболонками клітин.

4. Ядерний бар'єр, який захищає генетичну інформацію клітин.

Хімічні фактори стримування розмноження патогенної флори:

1. Низька рН шлункового соку.

2. Органічні і жирні кислоти, які містяться у секреті потових і сальних залоз, згубно діють на більшість патогенних бактерій і грибків. Секрет залоз ще й протидіє прикріпленню мікроорганізмів до клітин епітелію та зумовлює їх механічне змивання.

3. Деполімерази нуклеїнових кислот (ДНК-ази, РНК-ази) здатні захистити генетичну інформацію шляхом руйнування чужих, у першу чергу, вірусних нуклеїнових кислот.

Фільтрувальна здатність печінки, селезінки і лімфатичних вузлів. До неспецифічних чинників резистентності можна віднести такі фізіологічні функції, як чхання, блювота, пронос, які також сприяють елімінації патогенних агентів з організму. Сюди ж слід віднести такі фізіологічні чинники як температура тіла, концентрація кисню, гормональний баланс. Наприклад, збільшення продукції кортикостероїдів пригнічує запальні процеси і знижує резистентність організму до інфекції. Відомо, наприклад, що при аутоімунних захворюваннях або кризі відторгнення пересаджених органів під впливом лікування великими дозами кортикостероїдів у пацієнтів розвивається підвищена чутливість до інфекційних агентів.

Наступним компонентом (ланкою) природженого імунітету є **клітинний**, який включає моноклеарні фагоцити (моноцити, тканинні макрофаги), гранулоцити – нейтрофіли, еозинофіли, базофіли (периферичної крові і тканинні, або тучні клітини), а також кілерні клітини – природні (NK-клітини), просто кілерні (К-) і лімфокінативовані кілерні клітини (ЛАК-клітини).

Моноцити периферичної крові і тканинні макрофаги походять з поліпотентної стоволової клітини. Потрапивши в кров'яне русло, моноцити протягом 2–3 діб розселяються в тканини, де вони перетворюються на тканинні макрофаги.

Основною функцією тканинних макрофагів і, одночасно, надзвичайно важливим механізмом природженого імунітету є фагоцитоз.

Фагоцитоз – процес поглинання чужорідного матеріалу, пошкоджених клітин, їх руйнування і виведення з організму. Найбільш інформативними показниками фагоцитозу в імунограмі є фагоцитарне число (Фч) та відсоток фагоцитозу (Фп).

Процес завершеного фагоцитозу включає декілька етапів: 1) активацію клітини, що фагоцитує; 2) хемотаксис, тобто її просування у напрямку до об'єкту, який викликав її активацію; 3) прикріплення до даного об'єкту (адгезія); 4) власне заковтування цього об'єкту; 5) переварювання, або процесінг поглиненого об'єкту.

При незавершеному фагоцитозі не відбувається переварювання мікроорганізмів усередині фагоциту. При цьому фагоцитовані мікроорганізми виживають і можуть тривало залишатися у вторинних лізосомах.

При завершеному фагоцитозі після достатньо тісного прикріплення (адгезії) клітини, що фагоцитує, до клітини-мішені, вона поглинає об'єкт фагоцитозу. При цьому утворюється так звана фагосома, або фагоцитарна вакуоль, яка формується за рахунок мембрани клітини, що фагоцитує, навколо частинки, що поглинається. Така фагосома просувається всередині цитоплазми клітки у напрямку до лізосоми і мембрани цих двох вакуолей зливаються в одну вакуоль – фаголізосому. Після утворення фаголізосоми починається процес переварювання поглиненого чужорідного матеріалу. Вміст лізосомальних гранул вельми важливий для руйнування поглиненого матеріалу і знищення мікроорганізмів. Лізосомальні гранули бувають двох типів: а) первинні, які містять багато гідролітичних ферментів, мієлопероксидазу, лізоцим і катіонні білки; б) вторинні (специфічні), яких більше ніж первинних, і які містять лужну фосфатазу, лактоферин і лізоцим.

Вміст первинних і вторинних гранул при руйнуванні клітин-фагоцитів може потрапляти в інтерстиціальний (проміжний) простір. Цей процес називається *екзоцитозом*, він характеризується пошкодженням тканин і запаленням.

Речовиною, яка підсилює фагоцитоз за рахунок опсонізації, є фібронектин (CD29) – глікопротеїн, який зв'язується з мікроорганізмами, і в якого на поверхні нейтрофілів і макрофагів є рецептор, за рахунок чого відбувається скріплення мікроорганізмів, оброблених фібронектином.

Велике значення в механізмі природного імунітету мають **кілерні клітини**. До них відносяться натуральні кілерні (NK-клітини), просто кілерні (К-клітини) і лімфокінактивовані кілерні (ЛІАК-клітини) клітини.

Загальною особливістю NK- і К-клітин є здатність розчиняти клітини-мішені без попередньої сенсibilізації, що відрізняє їх від цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів. Морфологічно природні кілерні клітини великого розміру, з азурофільною зернистістю і низькою щільністю, на підставі чого їх відносять до великих гранулярних лімфоцитів.

НК-клітини. Клітинами-мішенями для НК-клітин є практично всі клітини, що містять ядро, проте найбільшу активність НК-клітини проявляють по відношенню до пухлинних і уражених вірусом клітин. Оскільки для руйнування клітин-мішеней НК-клітинам не потребується участі антитіл і присутності комплементу, то цей тип цитолізу отримав назву *спонтанної клітинно-опосередкованої цитотоксичності*.

Роль НК-клітин в організмі полягає в захисті від розвитку пухлин, інфекційних захворювань, що, по суті, є функцією імунного нагляду.

Кілерні К-клітини несуть на своїй поверхні рецептори до Fc-фрагменту IgG і здатні до антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності. К-клітини беруть участь у розвитку аутоімунних захворювань – системного червоного вовчаку, гломерулонефриту, хронічного гепатиту. К-клітини хворих на хронічний гепатит мають здатність знищувати ізольовані гепатоцити. Встановлена важлива роль К-клітин при сальмонельозі, дизентерії, онкологічних захворюваннях і в реакції відторгнення трансплантату. Ці дані лягли в основу виділення особливого типу імунологічних реакцій, опосередкованих антитілами і К-клітинами.

Система неспецифічного захисту діє перед першим бар'єром (неспецифічні секреторні імуноглобуліни, лізоцим) та між першим і другим бар'єрами (система комплементу, лізоцим, еозинофільна, К- і НК-цитотоксичність, фагоцитоз).

Регуляція діяльності імунної системи

Основна функція зрілих Т-лімфоцитів - це розпізнавання чужорідних антигенних пептидів в комплексі з власними антигенами тканинної сумісності на поверхні допоміжних (антиген-представлених) клітин або поверхні будь-яких клітин-мішеней організму. Для виконання цієї функції Т-лімфоцити повинні бути здатні розпізнавати власні антигени тканинної сумісності, специфічні для кожного індивідуума. Одночасно Т-лімфоцити не повинні розпізнавати аутоантигенні пептиди самого організму, пов'язані з власними антигенами тканинної сумісності. Проте, в процесі перебудови (реаранжировки) генів дозріваючих тимоцитів, деякі з них набувають рецептори Т-клітин (РТК), специфічні саме відносно антигенних пептидів самого організму, тобто аутоантигенних пептидів. У зв'язку з цим в тимусі одночасно з процесами проліферації і дозрівання тимоцитів йдуть процеси їх селекції - відбору потрібних Т-лімфоцитів.

Селекція тимоцитів проходить в два етапи. Після того, як на індивідуальному тимоциті експресується РТК його унікальної специфічності, клітина вступає в етап позитивної селекції. Для того, щоб вижити і вступити в наступні етапи розвитку, тимоцит повинен проявити здатність розпізнавати власні антигени тканинної сумісності, що експресовані на епітеліальних клітинах кори тимусу. Існують сотні різних варіантів антигенів тканинної сумісності, з яких лише мала частина експресована на клітинах даного індивідуума. З щонайширшого "репертуару" специфічностей РТК лише небагато підійдуть для розпізнавання індивідуального набору антигенів тканинної сумісності даного організму. Тимоцити з такими відповідними РТК отримують сигнал подальшого диференціювання. Вони відібрані на етапі позитивної селекції і вступають в наступний етап.

На межі кіркового і мозкового шарів тимусу дозрівають тимоцити зустрічаються з дендритними клітинами і макрофагами. Функція цих клітин - презентація антигенних пептидів в комплексі з власними антигенами тканинної сумісності для розпізнавання Т-лімфоцитами. В даному випадку ці клітини представляють пептиди самого організму - фрагменти аутоантигенів, які можуть заноситися в тимус з потоком крові. На відміну від зрілого Т-лімфоциту, який при зустрічі з антигенним пептидом, специфічним для його РТК, отримує сигнал активації, незрілі тимоцити в тимусі при розпізнаванні специфічних для їх РТК антигенних пептидів отримують сигнал генетично запрограмованої смерті - апоптозу. Таким чином, йде негативна селекція аутореактивних Т-лімфоцитів.

В результаті позитивної і негативної селекції з тимусу в кровотік і лімфоїдні органи поступають тільки такі Т-лімфоцити, які несуть РТК, здатні розпізнавати власні молекули тканинної сумісності в комплексі з пептидними фрагментами чужорідних білків і нездатні розпізнавати їх в комплексі з аутоантигенними пептидами.

Апоптоз лежить в основі таких важливих процесів, як позитивна і негативна селекція Т- і селекція В-лімфоцитів, загибель лімфоцитів, що індукується глюкокортикоїдами, загибель клітин, що викликана опромінюванням, нагрівом або відсутністю специфічних ростових чинників. Імунодефіцит при ВІЛ-інфекції визначається порушеннями в контролі апоптозу. Цитотоксичні лімфоцити і антитіла до деяких поверхневих антигенів індукують апоптоз в клітинах-мішенях.

Центральним механізмом розвитку імунної відповіді є генетичне обмеження, що полягає в тому, що для природної взаємодії клітин в імунній відповіді необхідна наявність на їх мембранах антигенів головного комплексу гістосумісності (МНС) даного генотипу ("своїх").

Молекули МНС I класу синтезуються в гранулярній ендоплазматичній мережі (грЕПМ) антигенпрезентуючих клітин, де вони утворюють комплекси з антигенами, що є ендогенно синтезованими молекулами (вірусні білки в інфікованих клітинах або білки пухлинних клітин). Ці антигени піддаються попередньому розщеплюванню в протеолітичному АТФ-залежному білковому комплексі - протеосомі. Короткі пептидні фрагменти, що утворюються при цьому, транспортуються в просвіт грЕПМ за допомогою переносників в мембрані - ТАР-білків (англ. Transporter for Antigen Presentation - переносник для представлення антигена), де зв'язуються з молекулами МНС I класу. Комплекси, що утворилися, транспортуються через комплекс Гольджі і експресуються на поверхні антигенпрезентуючих клітин (АПК). Молекули МНС I класу виявляються на поверхні усіх клітин і тромбоцитів, завдяки чому цитотоксичні лімфоцити, що розпізнають їх, здатні відрізнити клітини власного організму від сторонніх, модифікованих вірусною інфекцією, або що піддалися пухлинній трансформації, і знищити будь-які заражені або пухлинні клітини. Синтез цих молекул детермінований генами головного комплексу гістосумісності, локалізованими в 6-ій хромосомі клітин організму.

Цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити (CD8+ Т-кілери) знищують клітини, що несуть чужорідні антигени в комплексі з МНС I класу. Зв'язуючись з поверхнею цих клітин, вони виділяють цитотоксини (перфорин і гранзими), які викликають цитоліз даних клітин, при цьому самі Т-кілери залишаються життєздатними.

Т-супресори, навпаки, запобігають імунній відповіді проти нормальних клітин, виділяючи чинники, що пригніблюють функції Т- і В-клітин.

Молекули МНС II класу також утворюються в грЕПМ, де вони формують комплекс з інваріантним пептидним ланцюгом (ІІ). Глікопротеїди МНС II класу розташовуються на АПК (макрофагах, дендритних клітинах і В-лімфоцитах), що забезпечує їх взаємодію з Т-лімфоцитами. Здатність молекул МНС утворювати комплекси з антигенними пептидами розрізняється у окремих людей, що може чинити вплив на особливості їх імунних реакцій, зокрема, на стійкість до інфекцій.

Молекули МНС II класу представляють Т-хелперам екзогенні пептиди-антигени. Цей процес називають "презентацією" (розпізнаванням) антигену. Зазвичай він здійснюється молекулами МНС II класу - HLA-DR-макрофагів, дендритних та інших антиген-представлених клітин

(АПК). Комплекс МНС II класу – імун-асоційований антиген розпізнають специфічними до нього рецепторами CD4⁺ Т-хелпери і починають імунну відповідь.

АПК, які захопили антиген, мігрують з тканин у лімфатичні капіляри, а звідти - в Т-залежні зони регіонарних лімфатичних вузлів, де вони остаточно дозрівають і набувають здатність до подання антигенів лімфоцитам. Тільки невелика частина антигенів може зв'язуватися з мігруючими дендритними клітинами. Частина антигену, що проник в тканини, найімовірніше, опиниться в дренуючому лімфатичному вузлі. Антигени, захоплені у верхніх дихальних шляхах або кишці, потрапляють в лімфоїдні тканини, асоційовані з слизовими оболонками (MALT, англ. Mucosal Associated Lymphoid Tissue). Антиген, що проник у кров, потрапляє в селезінку. Макрофаги в печінці і легенях можуть фагоцитувати антигени, але це, як правило, не призводить до системної імунної відповіді. У лімфоїдних тканинах антигени можуть поглинатися і руйнуватися макрофагами. Деякі антигени специфічно зв'язуються з антиген-розпізнаючими рецепторами В-лімфоцитів, комплекс що утворився далі поглинається за допомогою механізму рецепторно-опосередкованого ендоцитозу, піддається процесінгу і експресується на поверхні В-лімфоцитів у вигляді пептидів, пов'язаних з молекулами МНС II класу.

При зустрічі з Т-лімфоцитами, які мають рецептори до відповідного антигену, АПК контактено взаємодіють з ними, активуючи їх і ініціюючи розвиток імунної реакції. Характер цієї реакції залежить від природи молекул МНС, пов'язаних з антигеном. Антигени, що утворюють комплекс з молекулами МНС I класу, розпізнаються лімфоцитами з поверхневими маркерами CD8 + (Т-супресори/кілери), а антигени, пов'язані з білками МНС II класу - лімфоцитами з фенотипом CD4 + (Т-хелпери).

Повноцінне функціонування АПК сприяє ефективному і своєчасному розпізнаванню мікробних, вірусних і пухлинних антигенів, що перешкоджає розвитку інфекцій та новоутворень. Останні часто протікають на тлі зниженої активності АПК, тому стимуляція діяльності цих клітин розглядається як перспективний метод імунотерапії таких захворювань.

Якщо антиген-представлена клітина або будь-яка інша клітина, відрізнятиметься за генотипом від рецепторів до МНС, що знаходяться на поверхні цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8⁺-кілерів) або CD4⁺-Т-хелперів, то імунна відповідь буде створюватися на антигени МНС I або II класу. Цей феномен генетичної рестрикції лежить в основі розпізнавання "свого і чужого", а у результаті запускає елімінацію чужерідного.

Молекули, що несуть характерні для антиген-розпізнаючих клітин (CD8+-цитотоксичних Т-лімфоцитів та Т-супресорів, CD4+-Т-хелперів) ознаки клітин «господаря» були вперше виявлені в лейкоцитах (фагоцитах) і отримали назву молекули HLA I і II класу (від англ. human leucocyte antigen). У подальшому дані молекули (антигени) були знайдені у всіх клітинах організму і перейменовані в молекули МНС I і II класу. Молекулами МНС III класу є комплемент.

Нейро-ендокринно-іmunна вісь. Зміна активності імунної системи викликає зміни в нейро-ендокринній системі. Наприклад, деякі медіатори, що синтезуються в ній у відповідь на проникнення антигену, впливають на продукування кортикостероїдів. В той же час характер імунної відповіді безпосередньо залежить від гормонів тимусу, контролюючих «поведінку» Т-лімфоцитів. Опосередкований вплив нейро-ендокринної системи наочно виявляється при так званій холодовій алергії, коли дію на регуляторний центр гіпоталамуса обумовлює зрушення в синтезі гормонів, що і стимулює розвиток алергічної реакції.

Етапи формування імунної відповіді

Імунна відповідь починається з розпізнавання чужорідного антигену, тобто його зв'язування із специфічним рецептором на мембрані зрілого лімфоциту. Такі специфічні рецептори існують на мембранах лімфоцитів до зустрічі з антигеном.

До антигенів слід віднести речовини, що мають дві властивості: 1) *імуногенність* – здатність індукувати специфічну імунну відповідь внаслідок чого продукуються антитіла або імунні лімфоцити; 2) *антигенність* – здатність специфічно реагувати з антитілами або клітинами, які продукувалися на введення даного антигену. Імуногенні речовини завжди є антигенами, тоді як антигени не завжди здатні бути імуногенами.

Антигени, що не мають імуногенності, носять назву *гаптену*. Гаптен сам по собі не здатний індукувати розвиток імунної відповіді, продукцію імунних лімфоцитів або антитіл, але вони здатні з ними реагувати. Крім того, гаптен, що є молекулою з малою молекулярною масою, за рахунок невеликих розмірів не здатний викликати імунну відповідь, проте, при з'єднанні з великою білковою молекулою (яка в даному випадку називається носієм) вони набувають імуногенних властивостей. Носіями таких молекул можуть бути альбумін, глобуліни або синтетичні пептиди.

Епітоп, або антигенна детермінанта – це місце на антигені або усередині нього, яке специфічно реагує з антитілом. Таким чином, епітоп визначає специфічність молекули та індукує антитільну відповідь. Зазвичай епітопи надзвичайно малі по розмірах і складають 4–5 амінокислотних або моносахаридних залишків. Антигени мультивалентні, тобто мають, як правило, велику кількість епітопів, до кожного з яких в організмі продукуються свої специфічні антитіла.

Величезну їх різноманітність забезпечує широкий спектр клонів лімфоцитів і можливість розпізнати будь-який чужорідний антиген. Специфічне розпізнавання і скріплення антигену з антиген-розпізнаючим рецептором спричиняє активацію лімфоциту, яка проявляється його посиленою проліферацією (клональною експансією), тобто накопиченням клону антигенспецифічних лімфоцитів, і подальшим диференціюванням лімфоцитів з придбанням ними ефекторних функцій. Результатом ефекторної фази імунної відповіді є елімінація антигену за участю активованих лімфоцитів, їх продуктів, а також інших клітин і механізмів неспецифічного захисту, що залучаються лімфоцитами в специфічну імунну відповідь: клітин, що фагоцитують, NK-клітин, системи комплементу.

Лімфоїдна система здійснює два види специфічної імунної відповіді: гуморальна - синтез антитіл і клітинна - реакції гіперчутливості сповільненого типу, трансплантаційний імунітет і автоімунні реакції, що здійснюються механізмами як гуморального, так і клітинного імунітету. Вважають, що призначення гуморального імунітету - звільняти організм переважно від чужорідних в антигенному відношенні екзогенних речовин, а клітинного - елімінація аутоантигенів, якими можуть з'явитися власні клітини, що мутують, і денатуровані.

Для здійснення реакцій гуморального імунітету необхідна кооперація декількох паралельно і послідовно проліферуючих видів лімфоїдних клітин, що диференціюються та розпізнають і реагують на антиген клітин-ефекторів і допоміжних клітин, сприяючих розпізнаванню і обробці антигену, проліферації і диференціюванню клонів - макрофагів, дендритних клітин, клітин-хелперів.

Реалізація імунної відповіді здійснюється в різних морфологічних мікроструктурах лімфоїдних органів, де є умови для певних просторових взаємин тимусзалежних і тимуснезалежних лімфоцитів, для фагоцитозу антигенів, їх концентрації, контакту антигену з клітинними елементами, для розмноження, диференціювання і кооперації клітин, що беруть участь

в імунній відповіді. Цими структурними одиницями в лімфовузлах і селезінці є краєві синуси, синуси і тяжи мозкової речовини, паракортикальна зона, лімфоїдні фолікули, зародкові центри, артеріолярні гільзи центральних артерій білої пульпи селезінки, плазмоклітинні острівці. При антигенному стимулі в цих структурах відбуваються характерні морфологічні зміни.

Етапи імунної відповіді:

1. Представлення антигену (антиген-презентація). До клітин, що представляють антиген відносяться: 1) макрофаги, як правило, представляють антигени бактерійного походження - продукти захоплення і внутрішньоклітинної переробки ними бактерій, 2) В-лімфоцити - мікробні антигени, антигени токсинів, пов'язані їх поверхневими імуноглобуліновими рецепторами, 3) найбільш універсальними антиген-представленими клітинами є дендритні клітини, які потрібні для запуску первинної імунної відповіді, у тому числі, пухлинні антигени.

Якщо антиген корпускулярний (мікроб або інша частинка), то він захоплюється макрофагами і перетравлюється у фагосомі. Невеликі пептиди знову експресуються на мембрані в комплексі з МНС II класу і представляються Т-хелперам (I сигнал). Одночасно макрофаг активується і виділяє IL-1 та інші цитокіни, що активують Т-хелпери (II сигнал). Макрофаги, що стимулюються бактеріями, виділяють IL-12, що підсилює диференціювання Т-хелперів в Т-хелпери 1 типу. Якщо антиген представляють В-лімфоцити, то виникають Т-хелпери 2 типу.

2. Індуктивна фаза. Т-хелпери 1 і/або 2 типу, отримавши 2 сигнали від макрофагів, виділяють відповідний набір цитокінів, які стимулюють проліферацію Т-лімфоцитів, а також В-лімфоцитів. Причому активуються В-лімфоцити, що мають мономірний IgM як рецептор, який відповідає цьому антигену, тобто настає селекція і виборча стимуляція В-лімфоцитів.

3. Ефекторна стадія. В-лімфоцити перетворюються на плазматичні клітини, що синтезують антитіла, специфічність яких збільшується у нащадків клітин, що діляться (феномен наростання афінитету В-лімфоцитів). Паралельно виникають антигенспецифічні Т-ефектори, що несуть на своїй поверхні антигенспецифічні Т-клітинні рецептори (ТКР). У результаті під впливом антигенів в організмі утворюються антитіла та імунні Т-клітини (Т-кілери).

Одночасно з розвитком імунної відповіді стимулюються механізми і клітини-супресори, що її гальмують. Тому через певний час в нормі імунна реакція затихає. У організмі залишається імунологічна пам'ять: Т-і В-клітини пам'яті.

У разі первинного контакту імунокомпетентних клітин з антигеном розвивається первинна імунна відповідь. У часовому вираженні **первинна імунна відповідь** має стадійність свого розвитку:

I стадія займає 3 - 4 доби, антитіла до відповідного антигену в сироватці ще відсутні.

II стадія - через 10-14 доби після контакту з антигеном в сироватці крові з'являються IgM і IgG.

III стадія - рівень антитіл залишається постійним.

IV стадія займає місяці і характеризується поступовим зниженням рівня антитіл.

Вторинна імунна відповідь розвивається при повторному контакті з антигеном, при цьому утворюються імуноглобуліни класу G. Антитіла, головним чином IgG, з'являються швидше і у вищому титрі, ніж при первинній імунній відповіді.

Специфічний імунітет

Набутий специфічний (адаптивний) імунітет реалізується лімфоцитами.

Єдина загальноприйнята класифікація клітин, що забезпечують реакції специфічного імунітету, відсутня. На підставі функціональних особливостей виділяють декілька типів клітин:

- **антигенпредставлені клітини (АПК)**, що захоплюють антигени, переробляють їх і представляють відповідні антигенні детермінанти іншим імунокомпетентним клітинам (до АПК відносяться дендритні клітини, моноцити і макрофаги, а також В-лімфоцити);

- **ефекторні клітини**, що безпосередньо здійснюють реакції специфічного імунітету (до ефекторних імунокомпетентних клітин відносяться цитотоксичні Т-лімфоцити (ЦТЛ) і плазматичні клітини);

- **регуляторні клітини**, що забезпечують активацію або пригнічення окремих ланок імунних реакцій (активатори - індуктори Т-хелперів, індуктори Т-супресорів, Т-хелпери 1 типу, Т-хелпери 2 типу, макрофаги; інгібітори - Т-супресори; Т-контрсупресори роблять Т-хелпери нечутливими до Т-супресорів);

- **клітини пам'яті**, що зберігають інформацію про взаємодію з конкретним антигеном і тим самим сприяють активнішому розвитку імунної відповіді при повторній його дії.

Функції АПК включають: 1) захоплення нативного (незміненого) антигенного матеріалу шляхом фагоцитозу, піноцитозу або рецепторно-опосередкованого ендцитозу; 2) частковий протеоліз (процесінг) ендogenousного матеріалу в ендосомах впродовж 30 - 60 хв. при низьких рН з вивільненням епітопів антигенів (епітоп - частина антигену, що взаємодіє з паратопом, тобто гіперваріабельною частиною антитіла); 3) синтез глікопротеїнових молекул або МНС (англ. Major Histocompatibility Complex), званого у людини також головним комплексом гістосумісності HLA (англ. Human Leukocyte Antigens - антигени лейкоцитів людини), а також зв'язування синтезованих молекул МНС з епітопами антигенів; 4) транспорт комплексів молекули МНС/епітоп антигену на поверхню АПК, де вони представляються лімфоцитам, що розпізнають їх; 5) експресію на поверхні клітини разом з комплексом МНС/антиген додаткових (костимулюючих) молекул, що посилюють процес взаємодії з лімфоцитами; 6) секрецію розчинних медіаторів (переважно IL1), які викликають активацію лімфоцитів.

Існують дві основні форми специфічної імунної відповіді: гуморальна та клітинна.

Гуморальний специфічний імунітет здійснюється завдяки продукції специфічних антитіл у відповідь на дію чужорідного антигену. Основну роль в реалізації гуморальної відповіді грають В-лімфоцити, які під впливом антигенного стимулу диференціюються в антитілопродуценти. Проте В-лімфоцити, як правило, потребують допомоги Т-хелперів і антигенпредставлених клітин.

При розвитку гуморальної відповіді В-лімфоцит може отримати мікробний пептид різними шляхами:

- Отримання розчинного антигену з навколишньої мікросфери. Пептид не вимагає додаткової обробки, оскільки це вже зроблено іншою клітиною. Відбувається селекція антигеном В-лімфоцита (В-лімфоцитів), що має передіснуючі γ-глобулінові рецептори на своїй поверхні, найбільш специфічні до даного антигену.

- Отримання розчинного антигену за допомогою γ-глобулінового рецептору, його подальший процесінг усередині В-лімфоциту і появлення на мембрані В-лімфоциту в комплексі з МНС II класу.

- Отримання антигену з поверхні макрофага. Селекція В-лімфоцитів по γ - рецепторах. Процесінг антигену у В-лімфоцитах і його представлення Т-лімфоцитам.

МНС II класу макрофага презентує антиген Т-хелперу (CD4). Під

впливом ІL-4, що продукується нейтрофілами, тучними клітинами, базофілами, еозинофілами, Т-хелпер трансформується в Т-хелпер 2 класу, що індукує гуморальний тип імунної відповіді. Найважливішими з інтерлейкінів, що продукуються цими лімфоцитами, є ІL-4, 5, 6, 10, що різко стимулюють проліферацію вибраних в результаті селекції В-лімфоцитів. Синтезовані трансформованими В-лімфоцитами (плазмоцитами) антитіла специфічні до даного антигену. Гуморальний тип відповіді найбільш важливий відносно позаклітинно розташованих мікробів. Антитіла підсилюють їх поглинання і переварювання фагоцитами.

Особливості специфічного імунітету полягають в тому, що Т- і В-лімфоцити забезпечені спеціальними інструментами – розпізнаючими антиген-рецепторами (МНС I та II класів), за допомогою яких здійснюється процес розпізнавання антигену, диференціювання (відокремлювання) свого (self) від чужого (non-self). Потім, при необхідності, включаються механізми продукції антитіл – імуноглобулінів або Т-лімфоцитів-кілерів, що специфічні по відношенню до антигенів, що викликали їх утворення.

Особливою формою специфічної імунної відповіді на контакт імунної системи з чужорідним антигеном є формування **імунологічної пам'яті**, яка формується у міру стихання імунної реакції. Імунологічна пам'ять полягає в здатності організму відповідати на повторну зустріч з тим же антигеном так званою вторинною імунною відповіддю - швидшою і сильнішою.

Ця форма імунної відповіді пов'язана з накопиченням клону довгоживучих клітин пам'яті, здатних розпізнати антиген і відповісти прискорено і посилено на повторний контакт з ним.

Клітинний (клітинно-опосередкований) специфічний імунітет здійснюється шляхом накопичення в організмі клону Т-лімфоцитів, що несуть специфічні для даного антигену антиген-розпізнаючі рецептори і відповідають за клітинні реакції імунного запалення, гіперчутливості сповільненого типу, в яких окрім Т-лімфоцитів беруть участь макрофаги.

Т-система імунітету знищує антигени, представлені на клітинах, через пряму взаємодію цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8 Т-клітин, Т-кілерів) із зміненими власними або сторонніми клітинами.

Друга відмінна риса Т-лімфоцитів пов'язана з особливостями розпізнавання антигену: Т-лімфоцити розпізнають не власне антигенний пептид, а його комплекс з молекулами МНС I або II класів.

У тих випадках, коли антиген утворює комплекс, що включає молекули МНС класу I, розпізнавання і знищення здійснюється, цитотоксичними CD8 Т-лімфоцитами.

У тих же випадках, коли антиген утворює комплекс з молекулами МНС класу II, в процес взаємодії з таким комплексом вступають CD4 Т-хелпери 1 чи 2 типів.

Особливості клітинної імунної відповіді полягають у наступному:

- пусковою ланкою у формуванні клітинного типу імунної відповіді є продукція макрофагом, усередині якого йде процесінг антигену, інтерлейкіну IL-12;

- на мембрані зрілих Т-лімфоцитів є антиген-розпізнаючий рецептор МНС I класу з антигенною специфічністю, не залежною від того, чи зустрічався раніше організм з даним антигеном чи ні;

- зустріч Т-лімфоциту з антигеном включає етап антигензалежного диференціювання Т-лімфоциту (на відміну від антигеннезалежного, який пройшов у тимусі);

- розпізнавання специфічного антигену приводить до активації Т-лімфоциту і подальшої його проліферації, що закінчується появою в організмі великої кількості (клону) Т-лімфоцитів певної специфічності, здатної реалізовувати специфічну імунну відповідь.

Для розпізнавання крупної чужорідної (бактерія, вірус) клітини або аутологічної структури Т-лімфоцитам необхідний проміжний етап, на якому макрофаг або інша антигенпрезентуюча клітина спеціальним чином "готує" чужорідний матеріал для розпізнавання. Цей процес підготовки носить назву процесінгу (переварювання) і полягає у ферментативному розщеплюванні поглиненого макрофагом чужорідного матеріалу. Окремі блоки, що утворюються в результаті **процесінгу**, або пептиди, є амінокислотні залишки певної довжини – епітопи чужорідного антигену. Ці пептиди і здатні розпізнавати Т-лімфоцити своїми антиген-розпізнаючими рецепторами МНС I класу в той момент, коли вони потрапляють на мембрану макрофага у поєднанні з *молекулами МНС I класу*.

Субпопуляція Т-лімфоцитів, що несе на своїй поверхні кластер диференціювання CD8+, відноситься до Т-кілерів / супресорів. Така подвійна назва означає, що ця субпопуляція Т-лімфоцитів може диференціюватися в Т-кілер (цитотоксичний Т-лімфоцит), або в Т-супресор і виконувати різні функції залежно від потреб організму.

CD8+ Т-кілер – основна ефекторна клітина клітинно-опосередкованого імунітету, яка здійснює лізис мішеней, забезпечує генетичну постійність внутрішнього середовища організму. CD8+ лімфоцити, виконують цитотоксичні функції, беруть участь в механізмах відторгнення алотрансплантатів, реакціях автоімунітету, руйнують вірусінфіковані і пухлинні клітини.

У периферичній крові і у вторинних лімфоїдних органах CD8+ Т-кілер знаходиться в стані спокою – так звана зріла клітина спокою. Для того, щоб відбулося її диференціювання в зрілий Т-кілер, здатний здійснювати клілінговий ефект, необхідно щоб CD8+ Т-клітина розпізнала чужорідний антиген своїм рецептором до МНС I класу антигенпредставленої клітини і створила клон специфічних Т-кілерів, здатних надати цитотоксичний ефект.

Для розпізнавання чужорідного антигену у CD8+ Т-клітині є Т-клітинний антигенрозпізнаючий рецептор в комплексі з CD3-структурою. CD8+Т- клітина (кілер) розпізнає не весь чужорідний антиген, а його блоки, так звані домінантні пептиди, які знаходяться на поверхні антигенпредставленої клітини (макрофагу чи дендритної клітини) у поєднанні з молекулами **МНС I класу**. За допомогою МНС I класу презентуються екзогенні пептиди, утворені з внутріклітинних паразитів, вірусів. *CD8+Т- клітина (кілер) виконує цензорну функцію, що дозволяє імунній системі здійснювати контроль за постійністю внутрішнього середовища організму.*

МНС II класу антигенпрезентуючої клітини (макрофага чи дендритної клітини) презентує пептид (антиген) Т-хелперу (CD4). Під впливом ІL-12, що продукується цим же макрофагом, Т-хелпер трансформується в Т-хелпер 1 типу.

Після розпізнавання чужорідного пептиду CD8+Т- клітина (кілер) повинна отримати додатковий сигнал від CD4+ клітини (хелпера), який дозволить їй ділитися, внаслідок чого з однієї клітини утворюється клон (група) клітин, що мають одну специфічність і реалізують клітинну імунну відповідь.

IFN-γ є найважливішим з цитокінів, що виділяються Т-хелперами 1 типу. Він активує контакт Т-кілера CD8 з рецептором МНС I класу макрофага, на якому представлений той же антиген. Т-хелпер 1 типу, що виділяє ІL-2, стимулює проліферацію антигенспецифічних Т-цитотоксичних лімфоцитів (Т-кілерів).

Головною функцією Т-кілерів в протиінфекційному захисті є знищення

соматичних клітин організму, усередині яких знаходиться збудник, а на поверхні - комплекс МНС I класу - антиген збудника. При прямому контакті з такою клітиною Т-кілер виділяє гранули, що містять білки – перфорин та гранзим. Перфорин вбудовується в мембрану соматичної клітини, утворює в ній канали «пори» і може діяти як мембраноатакуючий білок. Гранзим (серінові протеїнази) індукує один з варіантів апоптозу і загибель соматичної клітини разом з мікробами, що знаходяться в ній.

CD4+ Т-лімфоцити-хелпери можуть розпізнати чужорідний пептид в тому випадку, якщо він знаходиться на поверхні антигенпредставлених клітин – АПК (моноцити-макрофаги, В-лімфоцити і дендритні клітини) у поєднанні з **МНС II класу**. АПК мають здатністю поглинати чужорідний матеріал, що потрапив в організм, переробляти (процесувати) його за допомогою ферментів, розрізаючи антиген на блоки–пептиди, а потім транспортувати їх з глибини клітини на поверхню у поєднанні з МНС II класу. *Після цього CD4+ Т-лімфоцит-хелпер може розпізнати чужорідний, як правило, екзогенний пептид, що спричиняє активацію і проліферацію CD4+ клітин з подальшим їх диференціюванням на Т-хелпери 1-го або 2-го типу, що здійснюють регуляцію імунної відповіді.*

Т-хелпери 1-го типу продукують ІНФ- γ , ІЛ-2 і ТНР- β . Вказані цитокіни активують макрофаги, НК-клітини, дозрівання цитотоксичних Т-кілерів, забезпечуючи переважний розвиток клітинної імунної відповіді, зокрема, при внутрішньоклітинній і вірусній інфекції. Функція Т-хелперів 1-го типу переважає у хворих з розсіяним склерозом, інсулінзалежним цукровим діабетом, аутоімунним тиреоїдитом, при хворобі Крону, гострому відторгненні алотрансплантату, за звичай при невиношуванні вагітності.

Т-хелпери 2-го типу продукують ІЛ-4, 5, 10 і 13, які відповідають за розвиток гуморальної відповіді, зокрема, за продукцію ІgE. Крім того, ІЛ-10 має пригнічуючий ефект по відношенню до Т-хелперів 1-го типу. Функція Т-хелперів 2-го типу вища при нормальній вагітності, трансплантаційній толерантності, а також при захворюваннях - ідіопатичному легеневому фіброзі, прогресуючому системному склерозі, у ВІЛ-інфікованих хворих з швидким прогресуванням захворювання і при алергічних захворюваннях.

Альтернативною формою специфічної імунної відповіді є формування **імунологічної толерантності**, тобто відсутністю відповіді на власні антигени організму (аутоантигени). Така толерантність отриму-

ється організмом в період внутрішньоутробного розвитку, коли функціонально незрілі лімфоцити, потенційно здатні розпізнавати власні антигени, в тимусі вступають в контакт з цими антигенами, що приводить до їх загибелі або інактивації (негативна селекція).

В період життя людини до виникнення толерантності призводить доза антигену, що перевищує звичайний імуногенний рівень, тобто чим більше доза антигену, тим вища міра толерантності і тим довше вона триває. Проте у дорослих толерантність до білкового антигену виникає при дозі антигену вище чи нижче імунізуючої дози. Низькозонна толерантність відповідає ареакивності популяції Т-хелперів, тоді як високозонна толерантність відбиває специфічну ареакивність як на рівні популяції Т-хелперів, так і на рівні В-клітин.

У збереженні і підтримці антигенного гомеостазу організму беруть участь не тільки антигенспецифічні (власне імунологічні), але і антиген-неспецифічні чинники (неспецифічна реактивність) (табл. 2).

Таблиця 2

Механізми підтримки антигенного гомеостазу

Антигенспецифічні механізми (імунологічні)	Антигеннеспецифічні механізми (неспецифічна резистентність)
Гуморальні фактори	
Імуноглобуліни (антитіла) Зрілі імунні Т-, В-лімфоцити (з антигенрозпізнаючим рецептором)	Компоненти комплементу (лізис і опсонізація антигену) Білки гострої фази - С-реактивний білок, церулоплазмін, гаптоглобулін (опсонізація антигену) Лізоцим (лізис грампозитивних бактерій) Інтерферони (руйнування вірусів)
Клітинні фактори	
Імуноглобуліни (антитіла) Зрілі імунні Т-, В-лімфоцити (з антигенрозпізнаючим рецептором)	Гранулоцити (фагоцитоз) Макрофаги (фагоцитоз і представлення антигену лімфоцитам) НК-клітини (антитіло-, комплемент-залежна клітинно-опосередкована цитотоксичність) Тромбоцити (ферменти) Еритроцити (сорбція і видалення імунних комплексів з крові) Тканинні макрофаги (фагоцитоз) Ендотеліальні клітини (фагоцитоз) Тучні клітини (анафілаксія)

Реакції імунітету патологічного, «стресового рівня» приводять до розвитку патології:

- **гіперчутливості** - підвищеної імунної («іmunітетної») реакції на антигени-алергени, яка є причиною двох видів захворювань: **алергічних** - на екзогенні алергени (алергія); аутоалергічних (**аутоіmunних**) - на ендогенні, власні біомолекули (аутоалергія); при аутоалергічних (аутоіmunних) хворобах "свої" молекули розпізнаються системою імунітету як "чужі" і на них розвиваються реакції.

- **анергії**, тобто відсутність реакції на інфекційні агенти (варіант толерантності) може бути причиною інфекцій, обумовленою недостатністю протинфекційного імунітету.

Реакції імунітету завжди направлені на підтримку фенотипічного гомеостазу організму і елімінацію чужорідних молекул, але супроводжуються пошкодженням власних тканин організму - **запаленням**. Проте вони не є єдиним проявом функцій системи імунітету, для якої характерний постійний «фоновий» рівень активності. На фізіологічному рівні система імунітету працює безперервно, формуючи нові клітини, імунoglobulini і цитокіни; її «фонове» фізіологічне функціонування підтримується стимуляцією постійно персистуючими на шкірі і слизових оболонках мікроорганізмами (вірусами, бактеріями, грибами). Активна взаємодія з ними, постійна їх елімінація, попередження їх генералізації, «нагляд» за ними - застава здорового організму і показник нормальної елімінуючої функції системи імунітету.

Протинфекційний набутий - адаптивний імунітет виникає протягом життя в результаті стимуляції клітин системи імунітету антигенами мікроорганізмів або отримання готових імунних чинників. Тому він буває природним і штучним, кожен з яких може бути активним і пасивним.

Природний активний імунітет з'являється в результаті контакту із збудником (після перенесеного захворювання або після прихованого контакту без прояву симптомів хвороби).

Природний пасивний імунітет виникає в результаті передачі від матери до плоду через плаценту (трансплацентарний) або з молоком готових захисних чинників - лімфоцитів, антитіл, цитокінів і тому подібне.

Штучний активний імунітет індукується після введення в організм вакцин, що містять мікроорганізми або їх субстанції - антигени.

Штучний пасивний імунітет створюється після введення в організм готових антитіл або імунних клітин. Такі антитіла містяться в сироватці крові іmunізованих донорів або тварин.

Відмінності придбаного імунітету:

- специфічний до певного патогену (бактерії, вірусу);
- специфічність залежить від наявності імунних Т- і В-клітин пам'яті, що несуть специфічні рецептори і/або від присутніх антитіл;
- посилюється при повторних контактах з патогеном;
- може супроводжуватися гіперчутливістю (алергією) до патогену;
- виникає після контакту системи імунітету з патогеном, супроводжуючись (чи ні) клінічними симптомами захворювання; може індукуватися відповідними вакцинами.

Регуляторні ідіотипи

Ідіотип - це набір унікальних для кожного клона В-лімфоцитів детермінант антигензв'язуючого центру імуноглобулінів. У кожній молекулі імуноглобуліну існує по два ідентичних антигензв'язуючих центрів. Ця бівалентність дозволяє антитілам перехресно зв'язувати антигени з двома або більше антигенними детермінантами. Антиідіотипічні імуноглобуліни реагують з одним певним антитілом, впізнають приватні (private) ідіотипи. У кожному організмі утворюються антитіла, що відносяться до різних ідіотипів. Деякі молекули антитіл із схожими амінокислотними послідовностями мають один і той же ідіотип, і тоді ми говоримо про "загальні" (public) або "перехресно реагуючі ідіотипи". Перехресно реагуючі ідіотипи - це ідіотипи, що часто зустрічаються, загальні для безлічі антитіл різної специфічності. Ці перехресно реагуючі ідіотипи служать мішенями для антиідіотипічних антитіл. Такі мережеві взаємодії створюють додатковий механізм контролю імунної відповіді.

Ранні антитіла, що несуть домінуючий, перехресно реагуючий ідіотип викликають утворення регуляторних Т-хелперів, що розпізнають цей ідіотип. Дані Т-хелпери, у свою чергу, серед гетерогенних по специфічності В-лімфоцитів, активованих різними епітопами антигену, вибирають і стимулюють ті клітини, які несуть на своїх рецепторах домінуючий ідіотип.

Вочевидь ідіотипічна мережа служить для збереження імунної відповіді упродовж досить довгого часу і підтримки клітин пам'яті. При цьому наявність відзначених Т-хелперів, специфічних відносно загального ідіотипу В-клітин пам'яті, значно прискорює утворення антитіл при вторинній імунній відповіді.

Можливо, антиідіотипічні Т-хелпери пам'яті відповідальні за те, що повторне зараження вірусом грипу, що належить до антигенного спорідненого, але не ідентичного штаму, який викликав першу інфекцію, сти-

мулює утворення антитіл у вищому титрі, ніж повторна інфекція першим штамом вірусу. В цьому випадку антиген- і ідіотипічні Т-хелпери діють синергічно, а саме, другі стимулюють проліферацію клонів В-лімфоцитів, що несуть цей ідіотип.

Ідіотипічна мережа дозволяє маніпулювати імунною відповіддю, зокрема, при аутоімунних захворюваннях, алергії і синдромі відторгнення трансплантату. В той же час поліклональна В-клітинна відповідь настільки різноманітна за ідіотипами, що її антиідіотипічна супресія важко досяжна. Навіть при домінуванні загального ідіотипу, його супресія призводить до компенсаторного розмноження інших клонів, що не містять цей ідіотип, так що падіння титру антитіл не таке значуще. Можливо надалі вдасться розробити шляхи обмеження цієї компенсаторної реакції, особливо якщо число ідіотипів невелике, як це характерно для синтезу IgE у хворих з IgE-залежною алергією. Вважають, що Т-хелпери експресують вузький спектр ідіотипів і завдяки цьому чутливі до супресії, викликаной ідіотипічною аутоімунізацією, використання якої дозволить підвищити ефективність лікування аутоімунних захворювань. З іншого боку відомо, що антиідіотипічні антитіла можуть стимулювати утворення антитіл. Тому моноклональні анти-Ід-антитіла, що несуть "внутрішній образ антигену", можна використовувати як "сурогат" антигену для імунізації в тих випадках, коли важко отримати сам антиген в достатній кількості. Використання антиідіотипічних антитіл в якості замінника антигену також є перспективним напрямом терапії аутоімунних захворювань, для попередження відторгнення трансплантата.

В заключенні можна зробити висновок, що основними функціями імунної системи є захист організму від патогенних мікробів і протипухлинний нагляд. У виконанні цих функцій беруть участь як механізми неспецифічного захисту, так і специфічна імунна відповідь на конкретні інфекційні або пухлинні антигени. Специфічна імунна відповідь підсилює механізми неспецифічного захисту, робить їх більш цілеспрямованими.

Вікова імунологія

Імунна система дитини. Особливості імунної системи у дітей:

1) незрілість системи фагоцитозу (незавершеність фагоцитозу); 2) незрілість натуральних кілерів; 3) знижений синтез інтерферонів; 4) підвищений синтез лізоциму; 5) висока функціональна активність тимусу.

Імунна система новонародженої дитини характеризується наступними особливостями:

1. Плід синтезує власні антитіла, які, незалежно від природи антигенної стимуляції, є поліреактивними IgM. В-лімфоцити новонародженого з фенотипом CD5+ здатні до синтезу субкласів імуноглобулінів G1, і G3, але не G2 або G4 до яких належать антитіла до капсулярного полісахариду бактерій. Основну кількість IgG дитина отримує від матері трансплацентарно, починаючи з 35-го тижня гестації. При цьому IgG2 погано проникають через плацентарний бар'єр.

2. У В-клітинному репертуарі новонародженої дитини переважають незрілі В-лімфоцити. Для їх фенотипу характерний високий рівень експресії поверхневої молекули sIgM і відсутність sIgD, в той час як на більшості В-лімфоцитів дорослих переважають sIgD і є лише незначна кількість sIgM. У новонароджених зв'язок антигену з поверхневим sIgM призводить до апоптозу незрілих В-лімфоцитів, оскільки він не пов'язаний з інозитолфосфоліпідним шляхом трансдукції сигналу всередину клітини.

3. В-лімфоцити новонародженого не отримують другого сигналу при кооперації з неонатальними Т-клітинами, оскільки для неонатальних Т-лімфоцитів характерний дуже низький рівень експресії CD40-ліганда (CD40L). Це знижує здатність В-лімфоцитів новонароджених до ізотопічного переключення класів імуноглобулінів, а також пригнічує здатність Т-лімфоцитів диференціюватись до Т-хелперів 1 типу (Th 1), які мали б посилювати макрофагальні реакції.

4. Відсутність взаємодії CD40 з CD40L може призводити до переважно невідповідного подання антигенів В-клітинами Т-лімфоцитам у зв'язку з порушенням експресії В-7 молекул на антигенпредставлених клітинах.

5. Співвідношення між кількістю професійних і непрофесійних клітин, які презентують антиген Т-лімфоцитам, впливає на характер імунної відповіді на антиген: закінчиться вона **праймінгом** (готовністю Т-лімфоциту до подальшої реалізації імунної відповіді) або **толерантністю**. У новонароджених переважають непрофесійні антигенпредставлені клітини, що призводить до зниження сили імунних реакцій.

6. В периферичній крові новонародженого міститься невелика кількість зрілих В-лімфоцитів, які розміщують на своїй поверхні достатню кількість sIgD. У зв'язку з цим низькі дози антигенів, які вводяться новонародженим, можуть бути достатніми тільки для премію-

вання зрілих диференційованих В-лімфоцитів і розвитку гуморальної відповіді. Якщо ж доза антигену перевищує певний поріг, то більшість незрілих пре-В-лімфоцитів гинуть шляхом апоптозу, а у зрілих розвивається анергія.

7. Субпопуляція Т-хелперів (CD4+) є гетерогенною. В ній переважають невідзначені Т-лімфоцити з фенотипом CD45RA+, які функціонують як індуктори супресорних механізмів. Вони продукують головним чином інтерлейкін-2 (80 % невідзначених Т-лімфоцитів у новонароджених в порівнянні з 50 % - у дорослих). При цьому частка невідзначених Т-лімфоцитів вірогідно вища у новонароджених, які перенесли хронічну внутрішньоутробну гіпоксію (збільшується до 90-92 %).

Такі особливості імунної системи новонародженого роблять його вразливим щодо зриву захисних реакцій і виникнення інфекційних захворювань.

В подальшому (вже на першому тижні життя) спостерігаються кардинальні зміни в гемограмі, відомі як **"фізіологічні перехрести в формулі крові"** (рис. 2). Ці зміни віддзеркалюють процеси імунної перебудови, що відбуваються в організмі новонародженого внаслідок адаптації до зовнішнього середовища.

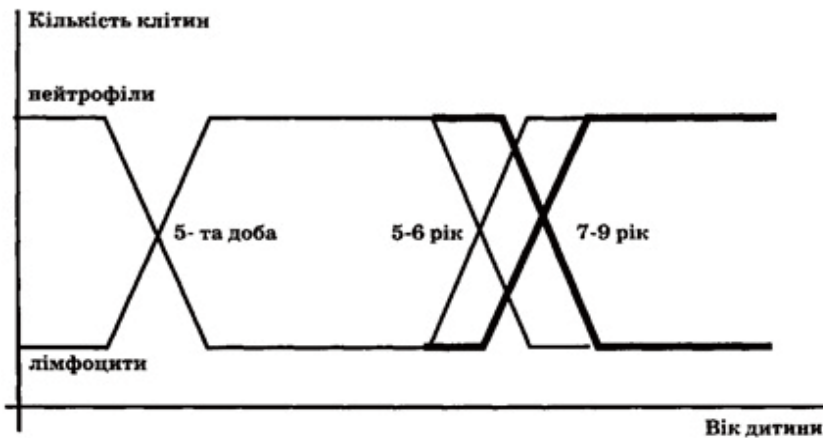


Рис. 2. Фізіологічні перехрести формули крові у дітей (Казмірчук В. Є., Ковальчук Л. В., 2006)

У новонароджених дітей співвідношення між нейтрофілами та лімфоцитами приблизно таке ж, як і у дорослих, або дещо переважає кількість нейтрофілів (як у вагітних). Протягом перших днів позаутробного життя кількість нейтрофілів починає швидко знижуватися, а кількість лімфоцитів - зростати. Приблизно до 4-5-го дня життя процентне

співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів зрівнюється (в середньому по 45 %). Це так званий "**перший фізіологічний перехрест**" лейкоцитів. Фізіологічна роль: підвищення кількості лейкоцитів (у 3-4 рази вище за норму дорослого), в перші дні позаутробного життя забезпечує надійний захист шкіри і слизових. При цьому відбувається презентація великої кількості різноманітних екзогенних антигенів, що дає потужний імпульс сформованому антенатально лімфоїдному комплексу для різкого підвищення продукції лімфоцитів.

З 10-ти місяців до 2,5 років у дітей відзначається максимальний фізіологічний лімфоцитоз (близько 65 %). Протягом цього часу дитина зустрічається зі специфічним антигенним впливом (профілактичні щеплення, дитячі інфекції, віруси, бактерії тощо). Спостерігається кількісне збільшення лімфоїдної тканини (аденоїди, тонзили, лімфатичні вузли). Внаслідок постійного антигенного навантаження імунна система організму поступово набуває компетентності. У більшості дітей вже до кінця 2-го року життя на деякі інфекції розвивається вторинна імунна відповідь.

Приблизно до 4-5-го року життя відзначається повторна рівновага між рівнями лімфоцитів і нейтрофілів. Це так званий "**другий фізіологічний перехрест у формулі крові**". Час настання другого перехресту має індивідуальні коливання (від 4-х до 7-ми років), що залежать від фенотипових особливостей дитини, функціонального стану основних органів та систем, а також умов існування дитини (матеріально-побутова база, індивідуальне та колективне виховання, екологія). Дітей у віці 6-7 років з немотивованим лімфоцитозом відносять до категорії "пізно стартуючих", яким притаманне затримання дозрівання імунної системи.

В подальшому відбувається поступова інволюція лімфоїдної тканини з одночасним вдосконаленням її функції. При цьому відсоток лімфоцитів починає знижуватися, а рівень нейтрофілів - зростати, досягаючи норми дорослого.

Критичні періоди імунітету дитини

І критичний період - період новонародженості. В цей період спостерігається слабка резистентність до умовно-патогенної, гноєтворної, грам-негативної мікрофлори; схильність до генералізації гнійно-запальних процесів, виникнення септичних станів; висока чутливість до вірусних інфекцій. До 0,5 % немовлят мають ознаки природженої вірусної інфекції (табл. 3).

Таблиця 3

Особливість і клінічне значення імунної системи дитини
(Казмірчук В. Є., Ковальчук Л. В., 2006)

Особливість	Клінічне значення
Недовершені бар'єри шкіри і слизових	Потребується добрий догляд
Найбільш ефективним з факторів природної резистентності є лізоцим	Один з основних механізмів місцевого захисту
Незавершеність фагоцитозу	Інтوكсикація організму екзотоксинами – висока захворюваність пневмонією, ускладнений перебіг
Обмежена активність цитокінів, в т.ч. інтерферонів	Слабий протівірусний захист, схильність до ранньої генералізації вірусної і бактеріальної інфекцій
Значно знижений рівень NK-клітин	Малий протівірусний та протипухлинний захист
B-лімфоцити мають низьку чутливість до інтерлейкінів Т-клітин	Зниження синтезу специфічних антитіл
Захищають тільки IgG, які отримані від мами	Захист від дифтерійного токсину, вірусів поліо-мієліту, кору, краснухи, мікробних інфекцій
Низька продукція IgA, IgM	Схильність до вірусних і бактеріальних інфекцій
Відносно високий рівень IgE	Посилення імунного запалення

II критичний період – 3 - 6 місяць життя. У цей період найбільш виражене транзиторне зниження рівня імуноглобулінів у крові. Імунна відповідь має здебільшого первинний характер без збереження імунної пам'яті. Вакцинація не спричиняє формування імунної пам'яті і тільки ревакцинація формує вторинну імунну відповідь. У віці до 4 - 5 місяців дебютують Т-клітинні імунодефіцити. У віці біля 6-ти місяців дебютують дефіцити антитіло утворення (табл. 4).

Таблиця 4

Особливість і клінічне значення імунної системи дитини II критичного періоду

Особливість	Клінічне значення
Суттєве зниження IgG (за рахунок катаболізму антитіл, які отримані від мами)	Зниження пасивного гуморального імунітету
З 3-ох місячного віку підвищення синтезу sIgA, але зберігається недостатність місцевого імунітету до 4-ох років	Висока чутливість до ГРВІ
Найбільш низькі рівні всіх класів імуноглобулінів	Фізіологічна гіпоімуноглобулінемія
Низька здатність до синтезу інтерферону	Часті ГРВІ
На більшість антигенів розвивається первинна імунна відповідь з синтезом IgM, не зберігаючи імунологічної пам'яті	Атипово протікає кір, коклюш, не залишаючи імунітету. Вірус гепатиту В рідко викликає жовтяницю

III критичний період – 2 – 3 рік життя. Значне розширення контактів дитини обумовлює підвищення частоти інфекційних захворювань, що призводить до декомпенсації незрілих імунних механізмів і маніфестації аномалій імунітету (табл. 5).

Таблиця 5

Особливість і клінічне значення імунної системи дитини III критичного періоду

Особливість	Клінічне значення
Зберігається первинний характер імунної відповіді	Погано адаптується до дитячого колективу
Зберігається дефіцит IgG	Зберігається чутливість до вірусних інфекцій, палочки інфлюенци. Дозріває гуморальний імунітет
Підвищується чутливість В-лімфоцитів до інтерлейкінів, активується хелперна функція	Проявляються аномалії імунітету
Незрілість імунних процесів в слизових	Діти чутливі до вірусних інфекцій, часті захворювання ЛОР-органів

IV критичний період – 4 - 6 рік життя. Завершується період становлення набутого імунітету. Захворювання верхніх дихальних шляхів набувають хронічного або рецидивного характеру у зв'язку з недостатністю місцевого імунітету (табл. 6).

Таблиця 6

Особливість і клінічне значення імунної системи дитини IV критичного періоду

Особливість	Клінічне значення
Здійснюється другий перехрест крові: знижується абсолютна кількість лімфоцитів підвищується вміст нейтрофілів	Погано адаптується до дитячого колективу
Формується вторинна імунна відповідь на більшість антигенів	Підвищується імунорегуляторний індекс Зменшується абсолютна кількість В-лімфоцитів. IgM досягає рівня дорослого
Секреторний IgA значно нижче рівня дорослого	Зберігається недостатність імунітету слизових
Підвищення рівня IgE	Підвищена частота проявів імунодефіцитів

V критичний період - 12-13 років. У цей період розпочинають активно функціонувати статеві залози, у зв'язку з чим відзначаються статеві відмінності в імунному статусі (табл. 7).

Таблиця 7

Особливість і клінічне значення імунної системи дитини *V* критичного періоду

Особливість	Клінічне значення
Зменшується маса лімфоїдних органів	Погано адаптується до дитячого колективу
У хлопчиків стимуляція секреції статевих гормонів (андрогенів), які знижують імунітет	Підвищується чутливість до мікобактерій туберкульозу
У дівчаток невстановлене співвідношення естрогену і прогестерону призводить до зниження супресорної функції Т-ланки	Тяжче протікають алергічні і автоімунні захворювання

Імунологічні порушення при старінні

Зміни в роботі імунної системи починаються задовго до будь яких проявів старіння організму. Нормальна імунна реакція й непорушена генетична регуляція імунореактивності – необхідна умова стійкості до хвороб і старіння.

На віковій ослаблення функцій імунної системи впливають як екзогенні, так і ендогенні фактори: зміна клітинного оточення (порушення нейрогуморальної рівноваги), зміни самих клітин імунної системи. Багатьма дослідниками старість розглядається як Т-імунодефіцит і, характерні для старіння зміни в популяції Т-клітин обумовлені віковою інволюцією тимусу.

При старінні відбувається зменшення кількості Т-лімфоцитів. Однак іноді загальна кількість клітин може й не змінюватися, але збільшується кількість клітин, в яких немає потреби, що пов'язано зі зниженням активності рецепторного апарату клітини. Старіння характеризується більш вираженим зниженням рівня популяції Т-супресорів (CD8+ клітин) і менш вираженим – Т хелперів (CD4+ клітин). Виявляються певні особливості усередині популяцій Т-хелперів у літніх людей, зокрема, спостерігається дефіцит Т-клітин пам'яті.

Головна вікова зміна імунної системи – інволюція тимусу, що починається при статевому дозріванні. Вона складається з прогресивної

втрати клітинності (до старості маса тимусу зменшується на 90%) з виснаженням лімфоїдного пула клітин у зонах кори й кистозними змінами епітеліальних клітин. Зі збільшенням віку знижується вихід диференційованих Т-клітин, синтез і секреція поліпептидних гормонів тимусу, таких як тимозин, тимопоетин і тимулін. У всіх випадках зниження ендокринної активності тимусу відіграє патогенну роль у вікових дисфункціях імунної системи.

При старінні відбувається зниження експресії антигенів гістосумісності на Т-лімфоцитах, що обумовлює зниження розпізнавання алоантигенів і подальшої передачі інформації, необхідної для елімінації антигену й антитілопродукції.

Однак вплив інволютивних процесів у тимусі не обмежується тільки Т-клітинною ланкою імунітету, вони захоплюють і В-клітинну ланку – як шляхом взаємодії клітин в імунній відповіді, так і шляхом впливу на формування В-клітин з їхніх попередників у кістковому мозку, в окремих випадках В-клітинний імунодефіцит залежить від внутрішніх дефектів самих В-клітин.

Вікові зміни гуморального імунітету. Старіння значимо асоціюється із присутністю різних антитіл, особливо антитіл проти ядерних антигенів. Є також докази, що старіння діє на швидкість продукції антитіл за допомогою активованих В-клітин.

У процесі старіння слабшає гуморальна імунна відповідь як на аутологічні, так і на екзогенні антигени, у чому безпосередньо беруть участь різні класи імуноглобулінів. З віком розвивається дисбаланс імуноглобулінів. Безперечним при старінні є зниження в крові концентрації IgM, тобто знижена первинна гуморальна відповідь. Вміст IgG і IgA має тенденцію до збільшення. При наявності інфекційного процесу особливо зростає концентрація IgA. Дисбаланс імуноглобулінів вказує на зниження протимікробного захисту, із цим пов'язане підвищення сприйнятливості до інфекцій у людей літнього й старечого віку.

Є відомості про зниження концентрації лізоциму, активності b-лізину й вмісту C3 компонента комплементу в літніх осіб. Зміни в макрофагальній системі при старінні пов'язані зі зниженням міграційної здатності клітин, зі зменшенням числа активних клітин, зі зниженням інтенсивності поглинання й руйнування захопленого матеріалу, тобто зниженням поглинальної здатності й здатності макрофагів до перетравлення.

Для літнього й старечого віку характерне зниження не тільки проти-мкробного імунітету, але й противірусного й протипухлинного захисту,

що безпосередньо пов'язано з реакціями клітинного імунітету, в яких беруть участь природні кілери. При старінні змінюється кількісний вміст клітин кілерів; воно може як збільшуватися, так і знижуватися. Функціональна ж їхня активність після 70 років, як правило, знижується. Лише в довгожителів відзначається знову зростання активності NK-клітин, які беруть на себе реакції клітинного імунітету.

Підсумовуючи все вищевикладене, зміни в імунній системі, що супроводжують старіння людини такі (Бутенко Г.М., 2003):

- починаючи з періоду статевого дозрівання, відбуваються атрофічні процеси в тимусі і він поступово заміщається сполучною й жировою тканиною;
- зменшується продукція гормонів, що сприяють утворенню Т-лімфоцитів; з іншої сторони з'являються речовини, які гальмують проліферацію лімфоцитів;
- знижується рівень цитокіну ІЛ-7, що стимулює розмноження й диференціацію тимоцитів;
- порушується контроль за підтримкою антигенної сталості організму;
- знижується здатність до імунної відповіді на чужорідні агенти;
- підвищується частота й збільшується виразність автоімунних реакцій, підвищується рівень циркулюючих імунних комплексів;
- збільшується імовірність виникнення лімфопроліферативних захворювань - доброякісних (моноклональних гамопатій) і злоякісних (різних форм лейкозів);
- зменшується розмаїтість вироблених антитіл і Т-клітинних рецепторів, звужується їхній спектр;
- знижується рівень відповіді і його тривалість;
- зменшується в крові кількість CD4⁺ Т-клітин і CD19⁺ В-клітин, збільшується число CD8⁺ Т-клітин при зниженій реакції на мітогени й підвищенні рівня циркулюючих імуноглобулінів;
- підвищується рівень ІЛ-6, ФНП- α , розчинного ФНП II типу;
- зменшується співвідношення CD4/CD8 з підвищенням експресії HLA-DR;
- відзначається підвищена схильність до інфекційних захворювань (інфекцію виявляють в 65% померлих у літньому віці); при цьому відсутня лихоманка;
- вікові зміни імунітету відіграють роль у патогенезі атеросклеротичного ушкодження судин (імунна система й хронічне запалення ініціюють дисфункцію ендотеліальних клітин, а зміни ліпідного складу судинної стінки є вторинним чинником).

На закінчення приводимо основні відносні і абсолютні значення лейкоцитів і основних класів імуноглобулінів крові, складових показників імунограми, у здорової людини у віковому аспекті (табл. 8).

Таблиця 8

Показники імунограми у здорових людей різного віку

Показник	Середні значення $M \pm m$ у людей різного віку		
	18 - 25 років	27 - 55 років	60 - 80 років
Лейкоцити, 109/л	$6,53 \pm 0,25$	$5,60 \pm 0,21$	$4,90 \pm 0,26$
Лімфоцити, %	$30,8 \pm 1,07$	$29,4 \pm 1,11$	$27,1 \pm 1,00$
Лімфоцити, 109/л	$2,02 \pm 0,15$	$1,65 \pm 0,11$	$1,33 \pm 0,12$
Нейтрофіли:			
палочкоядерні, %	$1,8 \pm 0,02$	$1,56 \pm 0,015$	$1,6 \pm 0,02$
сегментоядерні, %	$58,2 \pm 1,13$	$60,3 \pm 1,18$	$62,6 \pm 1,15$
Моноцити, %	$6,5 \pm 0,27$	$6,2 \pm 0,24$	$5,9 \pm 0,25$
Еозинофіли, %	$2,3 \pm 0,03$	$2,2 \pm 0,03$	$2,4 \pm 0,03$
Базофіли, %	$0,4 \pm 0,003$	$0,4 \pm 0,003$	$0,4 \pm 0,003$
Т-лімфоцити			
(Е-РОЛ), %	$63,7 \pm 1,35$	$67,3 \pm 1,21$	$71,2 \pm 1,30$
Е-РОЛ, 109/л	$1,28 \pm 0,11$	$1,11 \pm 0,10$	$0,95 \pm 0,10$
В-лімфоцити			
(М-РОЛ), %	$9,6 \pm 0,78$	$8,2 \pm 0,88$	$8,5 \pm 0,85$
М-РОЛ, 109/л	$0,19 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$
Нульові клітини, %	$26,7 \pm 0,90$	$24,5 \pm 0,92$	$20,3 \pm 0,96$
Теофілін-резистентні Т-лімфоцити, %	$49,8 \pm 1,05$	$55,6 \pm 1,17$	$54,4 \pm 1,29$
Теофілін чутливі Т-лімфоцити, %	$26,4 \pm 0,77$	$25,4 \pm 0,82$	$25,5 \pm 0,96$
Е-РОК, %	$41,7 \pm 1,35$	$45,0 \pm 1,08$	$47,4 \pm 1,06$
Нейтрофіли, фагоцитуючі, %	$1,39 \pm 0,10$	$1,86 \pm 0,09$	$1,90 \pm 0,10$
IgA, г/л	$1,2 \pm 0,10$	$1,00 \pm 0,09$	$1,01 \pm 0,10$
IgM, г/л	$11,37 \pm 0,39$	$9,85 \pm 0,26$	$11,01 \pm 0,45$
IgG, г/л	$6,8 \pm 0,12$	$8,1 \pm 0,15$	$12,2 \pm 0,19$
ШОЕ, мм/год.	$6,53 \pm 0,25$	$5,60 \pm 0,21$	$4,90 \pm 0,26$

ЦИТОКІНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ І ЇХ ЗМІНИ ПРИ ДЕЯКИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Цитокіни

Цитокіни (грец. cytos - клітина, kinos - виділяти) - це продуковані клітинами білково-пептидні чинники, що здійснюють короткодистантну регуляцію міжклітинних взаємодій. Цитокіни визначають виживаність клітин, стимуляцію або інгібування їх зростання, диференціювання, функціональну активацію і апоптоз клітин. Після взаємодії цитокінів з рецепторами на поверхні клітин, сигнал через елементи внутрішньоклітинної трансдукції передається в ядро, де активуються відповідні гени. Білки, продукти активованих цитокінами генів, продукуються клітинами і регулюють перелічені вище процеси.

Розчинні рецептори цитокінів зберігають високу афінність відносно своїх лігандів; їх можна виявити в сироватці і сечі. Розчинні рецептори можуть виконувати функції конкуруючих антагоністів, брати участь в транспорті, доставці цитокінів в осередок ураження і виведенні їх з організму. Виведення катаболізованих цитокінів з організму здійснюється печінкою і нирками.

Залежно від того, які клітини імунної системи переважно синтезують той або інший цитокін, розрізняють інтерлейкіни, монокіни і лімфокіни. Нині 37 інтерлейкінів мають цифрові позначення (IL-1 - IL-37), інші цитокіни буквені: CSF (колонієстимулюючі чинники), OSM (онкостатин М), LIF (чинник, що інгібує лейкозні клітини), NGF (чинник зростання нервів), CNTF (цїліарний нейротрофічний чинник), TNF (чинник некрозу пухлин), інтерферони (INF) та інші.

Цитокіни можна підрозділити на 4 групи:

1. *Гемопоетичні чинники* (G-CSF, IL-3 і 7, еритропоетин) - стимулятори зростання і дозрівання незрілих кровотворних клітин.

2. *Регулятори природного імунітету - прозапальні цитокіни* (IFN- α , - β , IL-1, 6, 12, TNF- α , хемокіни - IL-8, MCP-1, RANTES та ін.). Вони беруть участь в неспецифічному захисті організму від бактерійних і вірусних інфекцій. Їх основними мішенями є клітини-фагоцити - макрофаги і гранулоцити.

3. *Цитокіни, регулюючі специфічні імунні реакції* (IL-2 і 4, трансформуючий чинник зростання (TGF-1 β) та ін.). Ці білки беруть участь в активації, зростанні і диференціюванні зрілих лімфоцитів.

4. *Регулятори запальних реакцій*, що розвиваються в процесі специфічної імунної відповіді, - протизапальні цитокіни (INF- γ , лімфотоксин, IL-4, 5, 10, 13 та ін.). Їх основна функція - активація неспецифічних ефektorних клітин: цитотоксичних макрофагів і природних кілерів та В-лімфоцитів (IL-4).

Спектри біологічних активностей цитокінів значною мірою перекриваються: один і той же процес може стимулюватися в клітині більш ніж одним цитокіном. Антигенна стимуляція призводить до секреції цитокінів "першого покоління" - IL-1 і 6, TNF- α , які індукують біосинтез центрального регуляторного цитокіна IL-2, а також IL-3, 4, 5, INF- γ та ін. IL-2 з'являється в цитоплазмі Т-клітин через 2 години після стимуляції; IL-4 через 4 год., IL-10 через 6 год., IL-9 через 24 год. Пік вироблення різних лімфокінів варіюється: 12 год. для IL-2, 48 год. для IL-4 і 5, 72 год. для IL-9 і INF- γ .

Основними клітинами-продуцентами цитокінів є Т-хелпери і макрофаги, які виконують головні функції в підтримці набутого і природженого імунітету. Т-хелпери 1 типу (Th1) продукують IL-2 і INF- γ , тоді як Т-хелпери 2 типу (Th2) - IL-4, 5, 6, 9, 10 і 13. Перехід Th0 в Th1 опосередкує INF- γ і IL-12. Th2 утворюються під впливом IL-4. Порушення балансу цитокінопродукуючої активності Th1 і Th2 типу грає значну роль в розвитку аутоімунних станів, хронізації, прогресуванні захворювань.

Цитокіни є антигеннеспецифічними чинниками. Тому специфічна діагностика інфекційних, аутоімунних і алергічних захворювань за допомогою визначення рівня тих або інших цитокінів неможлива.

Інтерлейкін 1 (IL-1). Продукується макрофагальними клітинами. Відомий раніше як ендогенний піроген. IL-1 сприяє тому, що Т-лімфоцити-хелпери починають продукувати IL-2. IL-1 є системою з трьох молекул: IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra (антагоніст рецептора IL-1) і двох рецепторів IL-1RI і IL-1RII. Переважаючою формою IL-1 є IL-1 β з молекулярною масою 17,5 kDa. Основними продуцентами IL-1 β є макрофаги і моноцити. У синтезі цього цитокіну також можуть брати участь лімфоцити, фібробласти. Клітини-мішені - імунокомпетентні, ендотеліальні, епітеліальні клітини, фібробласти та ін. IL-1 α ініціює і регулює запальні, імунні процеси, активує нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити, стимулює синтез білків гострої фази, цитокінів (IL-2, 3, 6, TNF- α), молекул адгезії (Е-селектинів), прокоагулянтів, простагландинів. IL-1 β підвищує хемотаксис, фагоцитоз, гемопоез, проникність судинної стінки, цитотоксичну і бактерицидну активність. IL-1 бере участь в регуляції температури тіла,

а його підвищена продукція призводить до розвитку лихоманки, тобто здійснює пірогенний ефект.

Підвищення рівня IL-1 спостерігається при різних запальних і аутоімунних захворюваннях, включаючи септичний шок, запалення кишечника, ревматоїдний артрит, цукровий діабет 1 типу. При множинних травмах в плазмі спостерігається високий рівень IL-1, IL-2, IL-6, і особливо різко збільшений рівень TNF- α , при відторгненні ниркового трансплантата - збільшення рівня IL-1, IL-6, TNF- α . Загроза переривання вагітності супроводжується збільшенням продукції мононуклеарами крові IL-1 і збільшенням експресії рецептора IL-2 в субпопуляції Т-лімфоцитів. IL-1 β належить істотна роль в патогенезі СНІДУ. При псоріазі синтез IL-1 α і IL-1 β не знижується, але падає їх функціональна активність. Підвищений рівень IL-1 відмічають при гострому і хронічному мієлоїдному лейкозі.

Попередник інтерлейкіну 1- β (пре-IL-1- β). IL-1- β виявляє здатність зв'язуватися з рецептором до IL-1 після ферментативного розщеплювання. Цей процес каталізується ферментом - IL-1- β -конвертуючим ензимом, нещодавно перейменованим в каспазу-1. Було показано, що в ендотеліальних клітинах і клітинах артерій стимуляція за допомогою ліганда CD40 веде до процесингу попередника IL-1- β і вивільненню біологічно активного IL-1- β , тим самим, вказуючи як на механізм активації запального процесу при атерогенезі і інших патологічних станах, так і на новий механізм активації IL-1- β в клітинах судин.

Рецептори інтерлейкіну 1 (IL-1RI, IL-1RII). Рецептори IL-1 I типу (IL-1RI) експресуються на багатьох клітинах: Т-лімфоцитах, тимоцитах, фібробластах, ендотеліальних клітинах, гепатоцитах та ін. Тип II рецепторів (IL-1RII) характерний для В-лімфоцитів, макрофагів і моноцитів. Ці два рецептори мають різні характеристики зв'язування з IL-1- α і IL-1- β . Зазвичай IL-1- α краще зв'язується з RI, а IL-1- β - краще з RII.

Антагоніст рецептора IL-1 (IL-1Ra). IL-1Ra є білком з молекулярною масою 25 kDa, який продукується моноцитами і іншими клітинами. Він зв'язується з рецепторами IL-1 α з тією ж афінністю, що і IL-1, але не викликає подальшого проведення внутрішньоклітинного сигналу. Таким чином, IL-1Ra виступає інгібітором дії IL-1. Нещодавно проведені дослідження показали, що *in vivo* баланс між IL-1 і IL-1Ra відіграє важливу роль в захисті організму від інфекції і обмеженні подальшого ушкодження уражених тканин. Для інфекційних захворювань максимальне підвищення рівня IL-1Ra спостерігається при сепсисі. При цьому

підвищені концентрації IL-1R α корелюють із сприятливим прогнозом. Недостатня продукція IL-1R α значно погіршує тяжкість поразки тканин при хворобі Лайма, туберкульозі, саркоїдозі. Інші дослідження показали значущість IL-1R α як ендogenousного протизапального агента при ішемічному інсульті, запальних захворюваннях кишечника, респіраторному дистрес-синдромі, бронхіальній астмі, пієлонефриті. IL-1 R α є присутнім у високих концентраціях в амніотичній рідині в третьому триместрі, в сечі хворих з лихоманкою, в синовіальній рідині при ревматоїдному артриті. Нині проводяться клінічні випробування фармакологічних препаратів на основі рекомбінантного IL-1R α .

Інтерлейкін 2 (IL-2). Цей цитокін з молекулярною масою 15 kDa відіграє важливу роль в реалізації механізмів імунної відповіді. Продуцентами IL-2 є Т-хелпери I типу. Окрім участі IL-2 в диференціюванні і проліферації Т-лімфоцитів, цей лімфокін бере безпосередню участь в реалізації механізмів протипухлинного захисту. Так, IL-2 підвищує літичну активність NK-клітин, а також індукує лімфокін-активовані кілери (ЛІАК-клітини). Крім того, IL-2 посилює секрецію IFN- γ Т-лімфоцитами. Визначення IL-2 є показником активації Т-клітин в *in vitro* тестах. Встановлено, що IL-2 і IFN- γ формують ефекторні імунологічні механізми, спрямовані на запобігання проліферації неотрансформованих клітин. У хворих на гострий вірусний гепатит в реплікативний період реєструється висока спонтанна продукція IL-2.

Розчинний рецептор IL-2 (sIL-2R). IL-2 зв'язується з рецептором IL-2R, який складається з трьох субодиниць, включаючи IL-2R- α (p55) і IL-2R- β (p70). Субодиниця IL-2R- β є постійним компонентом мембран лімфоцитів, а субодиниця IL-2R- α утворюється при зв'язуванні IL-2. Збільшення кількості IL-2R- α вказує на активацію клітин. Після активації частина субодиниці вивільняється з мембрани, перетворюючись на розчинний рецептор IL-2 (sIL-2R), циркулюючий маркер клітинної активації. Визначення рівня sIL-2R дозволяє детектувати і контролювати активацію Т-клітин після трансплантації органів (пересадки нирок та ін.). Збільшення рівня розчинного рецептора IL-2 - діагностична ознака гіперпроліферації лімфоцитів (лейкоз, аутоімунні захворювання).

Інтерлейкін 3 (IL-3) відноситься до гемопоетичних ростових чинників (молекулярна маса 15,0 - 28,0 kDa). Клітинами-продуцентами IL-3 є Th1 і Th2, а також інші клітини (В-лімфоцити, мієлоїдні клітини, стромальні клітини кісткового мозку, кератиноцити). Активація гена IL-3 спостерігається через 4 години після стимуляції клітини і підтримується декілька

діб. Секреція ІЛ-3 пригнічується цитостатиками і глюкокортикоїдами. ІЛ-3 разом з еритропоетином підтримує зростання і диференціювання клітин еритроїдного паростку. В той же час ІЛ-3 здатний регулювати ранню стадію диференціювання В-лімфоцитів, підтримує зростання пре-В-лімфоцитів, а також посилює секрецію ІgG. ІЛ-3, ІЛ-4 і GM-CSF є ростовими чинниками для мастоцитів, посилює продукцію ними гістаміну. ІЛ-3 і GM-CSF викликають формування гранул еозинофілів.

Інтерлейкін 4 (ІЛ-4). Цей лімфокін (молекулярна маса 15-20 kDa) продукується Т-клітинами (Т-хелперами II типу) і є чинником диференціювання для Т- і В-лімфоцитів. ІЛ-4 обмежує синтез макрофагами прозапальних ІЛ-1- β , 6, 8, 12, TNF- α , утворення високоактивних метаболітів кисню, азоту. Крім того, ІЛ-4 активує проліферацію В-лімфоцитів, а також перемикає продукцію ними ІgM на синтез ІgE і ІgG4. ІЛ-4 стимулює лімфокін-активовані кілери (ЛІАК-клітини) і посилює протипухлинну активність макрофагів. Дисрегуляція секреції ІЛ-4 є ключовий в розвитку алергічних захворювань. Показано, що мононуклеари периферичної крові хворих atopічними захворюваннями мають посилену відповідь на рекомбінантний ІЛ-4 в порівнянні з відповіддю мононуклеарів здорових донорів. Збільшення синтезу ІgE у відповідь на стимуляцію ІЛ-4 призводить до посилення ІgE-стимульованного синтезу цитокінів мастоцитами, здатних виробляти ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6. При синдромі Сезарі збільшений зміст ІЛ-4. Рівень ІЛ-4 підвищується у хворих хронічним вірусним гепатитом С. В період загострення його кількість збільшується в 3 рази в порівнянні з нормою, а під час ремісії рівень ІЛ-4 знижується, особливо на тлі лікування, що проводиться рекомбінантним ІЛ-2.

Розчинний рецептор ІЛ-4 (sIL-4R). Високоафінний рецептор ІЛ-4 є комплексом, що має дві субодиниці: α -субодиницю, зв'язуючу ІЛ-4 з високою спорідненістю і γ -субодиницю, що вносить додатковий вклад в зв'язування. α -ланцюг ІЛ-4R входить до сімейства цитокінових рецепторів. Розчинна форма ІЛ-4R експресується в незначній кількості на пре-В-лімфоцитах, неактивованих зрілих Т- і В-лімфоцитах. Активація клітин призводить до зростання числа ІЛ-4R.

Інтерлейкін 5 (ІЛ-5) - білок з молекулярною масою 50-60 kDa, продукується Т-хелперами II типу (Th2). ІЛ-5 посилює проліферацію активованих В-лімфоцитів, експресію на них рецептора для ІЛ-2 і синтез ІgA. У нестимульованих В-лімфоцитах ІЛ-5 індукуює секрецію ІgM і ІgG. ІЛ-5, як хемоатрактант, викликає дегрануляцію еозинофілів при паразитарних інвазіях, грає роль в патогенезі алергічного запалення, atopії, має протипухлинну активність, пов'язану із здатністю брати участь в апоптозі.

Інтерлейкін 6 (IL-6) - білок з молекулярною масою 19-34 kDa є чинником диференціювання В-лімфоцитів та їх дозрівання в антитілопродукуючі клітини. IL-6 індукує синтез білків гострої фази, у зв'язку з чим (також як і IL-1 і TNF- α) може бути віднесений до цитокінів запалення. IL-6 бере участь у судинному запаленні. Підвищення рівня IL-6 спостерігається при аутоімунних захворюваннях, мікседемі, ревматоїдному артриті, псоріазі, мезангіопроліферативному гломерулонефриті, саркомі Капоши, алкогольному цирозі, лімфомі, мієломі і карциномі нирок. У ВІЛ-інфікованих осіб В-лімфоцити продукують збільшену кількість TNF- α і IL-6. Є дані про виявлення підвищеного рівня TNF- α і IL-6 в плазмі крові при atopічних захворюваннях, у тому числі і при бронхіальній астмі. Цей цитокін регулює проліферацію епітеліальних клітин жовчних проток, клітин печінки, утворення гранулем, формування фіброзу при цирозі печінки. Підвищення концентрації IL-6 відмічено при загостреннях виразкової хвороби, панкреатиті, глютенівій ентеропатії, хворобі Крона, неспецифічному виразковому коліті, вірусному гепатиті, первинному біліарному цирозі.

Розчинний рецептор IL-6 (sIL-6R). Мембранний рецептор IL-6 містить два ланцюги: IL-6R- α , глікопротеїн з молекулярною масою 80 kDa і IL-6R- β , глікопротеїн з молекулярною масою 130 kDa. IL-6 спочатку зв'язується з IL-6R (IL-6R- α і IL-6R- β) з утворенням бінарного комплексу. Цей комплекс потім асоціюється з двома молекулами IL-6R- α , і молекули, що утворилися, фосфорилують. Відповідальним за сигнальну трансдукцію є гомодимер IL-6R- β , який активується також IL-11. Мембранний рецептор IL-6 здатний розщеплюватися з утворенням циркулюючої форми з молекулярною масою 55 kDa, позначеною як sIL-6R, який бере участь в процесах, що відбуваються в печінці при гострому і хронічному запальному процесі. Високі рівні sIL-6R спостерігаються у ВІЛ-інфікованих осіб і у пацієнтів з множинними мієломами і В-лімфоцитарним лейкозом.

Інтерлейкін 7 (IL-7) - цитокін, стимулюючий гемопоєз, є поліпептидом з молекулярною масою 20-40 kDa. Продукується фібробластами і стромальними кістковомозковими клітинами. IL-7 стимулює проліферацію, але не диференціацію пре- і про-В-лімфоцитів і не має активності відносно диференційованих В-лімфоцитів. IL-7 стимулює проліферацію незрілих і активованих Т-лімфоцитів. Він ефективний і в імунотерапевтичному руйнуванні пухлинних клітин CD4-позитивними Т-лімфоцитами. Спільно з IL-2 він може застосовуватися в консолідаційній імунотерапії злоякісних новоутворень у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку. IL-7 може інду-

кувати апоптоз пухлинних клітин, викликає диференціювання клітин підгрупи гострого мієлобластного лейкозу.

Інтерлейкін 8 (IL-8) - цитокін запалення. Належить до сімейства хемокінів. Продукується під впливом бактерійних ендотоксинів і цитокінів, головним чином TNF- α і IL-1. Активує нейтрофіли, інші гранулярні лейкоцити та моноцити, викликає їх хемотаксис у вогнище запалення. Підвищений рівень IL-8 асоціюється з хронічними і гострими запальними станами і корелює з тканинною інфільтрацією нейтрофілів при ревматоїдному артриті, виразковому коліті. IL-8, з'являючись після IL-1 і TNF- α в місцях запалення, відіграє важливу роль при псоріазі.

Інтерлейкін 10 (IL-10) - лімфокін з молекулярною масою 17-21 kDa, що продукується Т-хелперами (Th2), може розглядатися як антагоніст ряду цитокінів. Так, IL-10 пригнічує продукцію IFN- γ Th1-клітинами. Крім того, він гальмує проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами IL-1 β , TNF- α і IL-6. В той же час IL-10 стимулює секрецію імуноглобулінів В-лімфоцитами. IL-10 може стимулювати синтез IgE. У своїй інгібірувальній дії на клітинний імунітет IL-10 синергічний з IL-4. При різних пухлинах відмічено підвищення рівня IL-10, при цьому вважається, що підвищення рівня продукції IL-10 є поганою прогностичною ознакою і поєднується з вираженою прогресією пухлинного зростання.

Інтерлейкін 11 (IL-11) синтезується стромальними клітинами кісткового мозку. Клітини-мішені - гемопоетичні попередники остеокластів. Функціональні властивості: утворення остеокластів, зниження продукції прозапальних цитокінів. IL-11 посилює антитілоутворення як *in vitro*, так і *in vivo*, причому його дія опосередковується Т-хелперами. IL-11 стимулює мегакаріоцитоз, впливає на розвиток і інших клітин крові, зокрема, макрофагів. Джерелом IL-11, окрім клітин строми кісткового мозку, слугують фібробласти, стимуливані IL-1. Подібно до IL-1 і IL-6, IL-11 бере участь в індукції синтезу білків гострої фази.

Інтерлейкін 12 (IL-12) є глікопротеїном з молекулярною вагою 70 kDa, складається з двох субодиниць: p40 і p35. Субодиниця p40 бере участь в зв'язуванні з рецептором, а p35 потрібна для трансдукції сигналу. IL-12 секретується активованими макрофагами. IL-12 підвищує цитотоксичність клітин системи ЛАК, Т-лімфоцитів і NK-клітин, є індуктором секреції IFN- γ і інгібітором синтезу IgE. Дефіцит продукції IL-12 знижує протипухлинну активність макрофагів. Посилений ріст пухлини, зокрема, раку прямої кишки, асоціюється зі зниженням продукції IL-12 і посиленням продукції IL-10. Важливою властивістю IL-12 є посилення

експресії FasL та індукція апоптозу. IL-12 інгібує ангиогенез. Останніми роками встановлено, що IL-12 є ключовим цитокином в розвитку Т-хелперів 1 типу. IL-12 відіграє важливу роль в резистентності до бактерійної або паразитарної інфекції, протівірусній відповіді, включаючи ВІЛ. IL-12 є ад'ювантом при вакцинації.

Інтерлейкін 13 (IL-13) є білком з молекулярною масою 10 kDa, який продукується переважно активованими Т-лімфоцитами і мастоцитами. Функції IL-13 подібні до біологічної активності IL-4. Він є модулятором активності моноцитів і В-клітин, стимулює секрецію IgG4 і IgE В-лімфоцитами, не має прямого біологічного впливу на Т-лімфоцити. IL-13 здійснює інгібірувальний ефект на продукцію інших цитокінів, стимулюючих початок запального процесу при сепсисі або ревматоїдному артриті. IL-13 спільно з IL-4 і IL-10 бере участь в імунних реакціях Т-хелперів 2 типу.

Інтерлейкін 15 (IL-15) продукується макрофагами, моноцитами, епітеліальними, гладко-м'язовими клітинами, по своїй дії близький до IL-2: активує макрофаги, підвищує синтез ними TNF- α . IL-15 бере участь в активації Т-лімфоцитів антигенпредставленими клітинами, стимулює проліферацію і диференціювання Т- і В-лімфоцитів в клітини-ефектори, синтез цитокінів, імуноглобулінів, захищає гепатоцити від апоптозу. Вміст IL-15 збільшується при запальних захворюваннях шлунку, тонкої і товстої кишки.

Інтерлейкін 16 (IL-16) - білок з молекулярною масою 14-17 kDa. IL-16 продукується Т-лімфоцитами, головним чином, CD8⁺-лімфоцитами. Рецептор для IL-16 відноситься до сімейства CD4, тому IL-16 здатний взаємодіяти з CD4. CD4⁺-Т-хелпери є його основними мішенями. IL-16 служить для них хемоатрактантом, підвищує адгезивність цих клітин, зазвичай пригнічує (у деяких ситуаціях індукує) їх проліферацію. В той же час інтерлейкін посилює експресію CD25 і синтез цитокінів. У пацієнтів з III і IV стадією раку молочної залози, кишковика, нирки, сечового міхура, матки, яєчника в сироватці крові виявляють підвищений рівень IL-16.

Інтерлейкін 17 (IL-17) синтезується з Т-хелперами. Клітини-мішені - епітеліальні, ендотеліальні клітини, фібробласти. За своїми функціональними властивостями близький протизапальним IL-4, 10, регулює виділення клітинами-продуцентами IL - 6, 8, G - CSF, стимулює фібробласти. IL-17 може призводити до посилення антитілозалежної загибелі пухлинних клітин.

Інтерлейкін 18 (IL-18) синтезується у вигляді неактивного пропептида з масою 24 кДа. Після протеолітичного розщеплювання під впливом ICE (інтерлейкін-1в перетворюючого ензиму, каспази-1) утворюється активний пептид з молекулярною масою 18 кДа. IL-18, також відомий як IFN- γ -індукуючий чинник (IGIF), первинно був охарактеризований як потенційний індуктор синтезу IFN- γ Т- і NK -клітинами. Незалежно від IL-12, IL-18, впливаючи на секрецію IFN- γ , активує клітини моноцитарної/макрофагальної системи, що веде до активації антибактеріальних, антипухлинних і антивірусних реакцій у відповідь. IL-18 індукується стресовими сигналами (нейрогенними або бактерійного походження). Показано, що експресія Fas-ліганда CD4⁺-Th1 і NK -клітинами відбувається під впливом IL-18. З іншого боку, IFN- γ бере участь в активації експресії самого Fas. Таким чином, IL-18 самотійно (FasL) або за допомогою IFN - γ (Fas) стимулює ініціалізацію процесів апоптозу.

Колонієстимулюючі чинники (CSF) - цитокіни стимулюючі гемопоез. Їх три: G-CSF (гранулоцитарний), GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальний), M-CSF (моноцитарно-макрофагальний). Поліпептиди з молекулярною масою 20-40 kDa. G-CSF, GM-CSF та M-CSF продукуються фібробластами, ендотеліальними клітинами і моноклеарними фагоцитами, відповідно. GM-CSF індукує зростання і диференціацію незрілих кістково-мозкових клітин в різні типи клітин мієлоїдного ряду, при цьому прискорює процес дозрівання попередників гранулоцитів і моноклеарних макрофагів. Високий рівень GM-CSF, що секретується пухлинними клітинами, обумовлює нейтрофілію у хворих із злоякісним процесом. M-CSF викликає диференціацію гемопоетичних клітин-попередників в моноклеарні фагоцити, G-CSF - в нейтрофіли. CSF відносяться до прозапальних цитокінів, їх рівні в плазмі збільшуються при запаленні різної етіології.

Чинник некрозу пухлин (TNF). До групи чинників некрозу пухлин входять TNF- α і TNF- β (лімфотоксин). TNF- α і TNF- β є поліпептиди з молекулярною масою близько 17 kDa. TNF- α є продуктом моноцитів/макрофагів, ендотеліальних, мієлоїдних клітин, мастоцитів, ЛАК-клітин, клітин нейроглії, в особливих випадках - активованих цитотоксичних Т-лімфоцитів. Останні є основними продуцентами TNF- γ . TNF- β утворюється при дії на Т-клітини антигенів і мітогенів значно пізніше, ніж TNF- α (2-і - 3-и доба після активації). Протипухлинна дія, пов'язана з некрозом клітин пухлини і відповідає його назві, проте не обмежує спектр дій цього чинника. Існує три основні напрями дії TNF:

- цитотоксична, спрямована на клітини пухлини або клітини, уражені вірусами;

- імуномодулююча і протизапальна, така, що обумовлена активацією макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів і ендотеліальних клітин;
- вплив на метаболізм, здатний привести до гіперглікемії, резорбції кістки і збільшення м'язового глікогенолізу, тобто кахексії, спостережуваних також при деяких паразитарних інфекціях.

В результаті вивільнення TNF підвищується проникність капілярів, ушкоджується ендотелій судин, виникає внутрішньосудинний тромбоз. Високі рівні TNF- α виявляють під час септичного шоку. Збереження високих рівнів вказує на можливість виникнення небажаних наслідків. Було показано, що у ВІЛ-інфікованих осіб в початковий період захворювання значно збільшуються концентрації TNF- α і IFN- γ . Підвищений рівень TNF- α при СНІДі індукує реплікацію вірусу в інфікованих клітинах по аутокринному або паракринному шляху. Крім того, TNF, знищує клітини, уражені вірусом, викликає вірусемію і зараження нових лімфоцитів. Опортуністичні інфекції у ВІЛ-інфікованих осіб призводять до додаткової продукції TNF- α і IL-1, і це теж викликає збільшення кількості клітин, що містять вірус імунодефіциту.

Розчинний рецептор до чинника некрозу пухлин I (sTNF-RI) TNF проявляє свою біологічну активність при зв'язуванні із специфічними високоафінними мембранними рецепторами. TNF-RI, відомий також як CD120- α , є білком з молекулярною вагою 55-60 kDa. Він експресується клітинами більшості типів тканин. Активація різних типів клітин призводить до протеолітичного розщеплювання мембранних рецепторів і утворення їх розчинних форм. sTNF-RI стабілізує циркулюючий TNF і збільшує період напіврозпаду цього цитокіну. Він бере участь в апоптозі і має антивірусну активність. Рівень sTNF-RI підвищений в сироватці пацієнтів з онкологічними захворюваннями, хронічною нирковою недостатністю і в бронхо-альвеолярному лаважі дорослих пацієнтів, що страждають на респіраторний дистрес-синдром. Рівень sTNF-RI також корелює із ступенем тяжкості паразитемії і малярії.

Розчинний рецептор до чинника некрозу пухлин II (sTNF-RII). TNF-RII (відомий також як CD120- β) є білком з молекулярною вагою 75-80 kDa. Він експресується клітинами більшості типів тканин. При активації клітин відбувається протеоліз мембранних рецепторів, внаслідок чого утворюються розчинні форми. sTNF-RII стабілізує циркулюючий TNF і збільшує період напіврозпаду цього цитокіну в сироватці крові. Визначення sTNF-RII дозволяє оцінити стан імунної системи.

Інтерферони (IFN) мають противірусну і імуномодулюючу активність. Залежно від походження і будови молекули інтерферонів людини

діляться на 3 основні типи: IFN- α , продуцентами якого переважно є макрофаги і В-лімфоцити; IFN- β , продукований фібробластами, і IFN- γ , який синтезують головним чином активовані Т-хелпери, що відносяться до субпопуляції Th1. Т-хелпери 1 типу продукують IFN- γ в результаті стимуляції Т-клітинними митогенами, антитілами проти CD3, специфічними вірусними антигенами. Ефекти IFN- γ можна підрозділити таким чином:

- має великий спектр протівірусної, протипаразитарної і протипухлинної дії;
- має численні імуномодуляторні ефекти, включаючи стимуляцію експресії антигенів тканинної сумісності класів I і II;
- чинить безповоротну цитотоксичну дію на трансформовані клітини, тоді як його цитостатичний вплив на нормальні клітини є зворотнім;
- посилює цитотоксичні реакції, опосередковані Т-лімфоцитами і NK-клітинами;
- одночасно селективно підвищує резистентність нормальних клітин до цитопатичних ефектів NK-клітин.

Зниження продукції IFN- γ встановлено при синдромі Сезари, гострому лімфолейкозі, неходжкінських лімфомах, хронічному лімфолейкозі. У ВІЛ-інфікованих осіб більшою мірою порушена функція Th1 (продукуючих IL-2 і IFN- γ і, отже, понижена функціональна активність NK-клітин), в порівнянні з Th2 (продукуючих IL-4 і IL-5, посилюючих антитілоутворення). У хворих на СНІД в початковий період захворювання значно збільшується концентрація IFN- γ . IFN- γ підвищується в плазмі при тяжкій цитомегаловірусній інфекції. IFN- γ і IFN- β підвищуються в плазмі при хворобах центральної нервової системи, розсіяному склерозі.

IFN- α існує в 20 варіантах з молекулярною вагою від 19 до 26 kDa. IFN α має виражену антивірусну, антипаразитарну і антипроліферативну активність. IFN- α продукується макрофагами, моноцитами, лімфобластами і фібробластами, а також різними типами вірус-активованих клітин. Він використовується при лікуванні карциноми нирки і саркоми Капоши. IFN- α підвищується в плазмі при аутоімунних захворюваннях, при СНІДі, міастенії.

Лейкоцитарний інгібітор протеїнази (SLPI) є протизапальним цитокином з молекулярною масою 12 kDa. Він інгібує еластазу і перешкоджає вивільненню гістаміну з мастоцитів. Крім того, він грає певну роль при виникненні легеневих і шкірних захворювань.

Розчинна форма CD14 (sCD14) - поверхневий мембранний глікопротеїд, експресується моноцитами, макрофагами, клітинами Лангерганса і дендритними клітинами. Сильна експресія CD14 у моноцитах периферичної крові і кісткового мозку спостерігається при гострому мієлобластному лейкозі. При гострому і хронічному лімфобластному лейкозі експресії цього антигену не спостерігається.

Розчинна форма CD23 (sCD23). CD23, знаходячись на поверхні клітин, виконує роль низькоафінного рецептора. Цей С-лектиновий рецептор є присутнім на поверхні 30% В-лімфоцитів і на 1% Т-клітин і моноцитів (у хворих з алергією цей відсоток істотно підвищується). Під впливом IL-4 CD23 починає продукуватися В-клітинами і моноцитами в розчинній формі. sCD23 взаємодіє з рецепторним комплексом CD19- та CD21-В-клітин. При цьому посилюється проліферація IgE+ В-лімфоцитами і секреція ними IgE. Високі рівні sCD23 в сироватці крові виявлені при В-клітинному хронічному лімфолейкозі, після пересадки кісткового мозку, при гіпер-IgE синдромі, в синовіальній рідині при ревматоїдному артриті.

Еластаза поліморфнонуклеарних гранулоцитів (PMN-еластаза) Гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли, базофіли) використовують протеїнази для руйнування патогенів. Одна з цих протеїназ - еластаза поліморфноядерних гранулоцитів, локалізується в їх азурофільних гранулах. В процесі фагоцитозу сторонніх речовин ці ферменти також частково секретуються в навколишній простір. Активність еластази поліморфноядерних гранулоцитів регулюється за допомогою α -1- інгібітору протеїназ (α 1-ІІІ). Надмірне вивільнення гранулоцитами еластази може перевищити інгібірувальні можливості α 1-ІІІ. Таким чином, ферментативна активність еластази гранулоцитів, разом з оксидантами (O₂-радикали, H₂O₂, O-радикали), може бути причиною локального ушкодження тканини. α 1-ІІІ формує комплекси з еластазою. Концентрація комплексу еластаза гранулоцитів/ α 1-ІІІ корелює з рівнем еластази і може використовуватися як інструмент виміру активності гранулоцитів при запальній реакції. Визначення рівня еластази гранулоцитів проводять при травмі, шоці, сепсисі, гемодіалізі, інфекції в гінекології, захворюваннях суглобів, хворобах кишечника, панкреатиті, муковісцидозі. Поліморфноядерна еластаза є маркером хронічного простатиту. Її рівень підвищений у чоловіків при безплідді і його визначення може бути корисне при контролі лікування і уточненні діагнозу запальних процесів в андрології.

Трансформуючий ростовий чинник- β 1 (TGF- β 1) - плеотропний і мультифункціональний цитокін продукується багатьма клітинами, включаючи моноцити, макрофаги, активовані Т- і В-лімфоцити та ендотеліальні клітини.

ІМУНОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Поняття про імунний статус та імунограму

Актуальність вивчення методів дослідження, які застосовуються в клінічній імунології обумовлена тим, що знання цих методів, правильна інтерпретація результатів дослідження, дозволяє виявляти дефектність тієї або іншої ланки імунної системи (природжені і набуті імунодефіцити); діагностувати аутоагресію проти власних речовин організму (аутоімунні захворювання) і надмірне накопичення імунних комплексів (аутоімунні захворювання); виявляти дисфункції, при яких в тій або іншій ланці імунітету розвиваються ознаки гіперфункції в збиток функціонуванню інших ланок (гіпергамаглобулінемія, хвороба важких ланцюгів, мієлома і ін.); здійснювати контроль за ефективністю імунодепресивної або імуностимулюючої терапії; проводити типування і підбір донорів при пересадці органів і здійснювати контроль за проведенням імунодепресивної терапії при трансплантаціях; проводити фенотипування гемобластозів; діагностувати генетичну схильність до захворювань.

Діагностика імунних порушень включає: 1) імунологічний анамнез; 2) клінічне обстеження; 3) лабораторні методи досліджень (імунологічні тести).

Імунологічний анамнез. При зборі імунологічного анамнезу повинні встановлюватися такі дані:

- **спадкова обтяженість:** наявність в одного чи в обох батьків алергічних, онкологічних, хронічних запальних, ендокринних чи імунопроліферативних захворювань, повторення патології у генеалогічному дереві;

- **патології розвитку і формування:** патології пологів, вроджені аномалії, діатези, рахіт, штучне вигодовування, інфекції та інші патології раннього дитячого віку;

- **шкідливі екологічні фактори:** контакт з фізичними, в тому числі радіаційними, хімічними, біологічними факторами (проживання, виробничі умови), ліками, біологічними препаратами, вплив магнітного поля, високих чи низьких температур, постійні стресові ситуації;

- **перенесені травми, захворювання:** тяжкі або ускладнені травми, опіки і відмороження; хронічні запальні процеси, інтоксикації, септичні стани;

- **хронізація соматичного захворювання**, лихоманка нез'ясованої етіології, нез'ясована втрата ваги тіла, тривала діарея;

- **епізоди алергічних реакцій** (сезонність, вік, алергізуючий фактор);

- **реакції на переливання крові та її продуктів**;

- **ятрогенні впливи**: оперативні втручання (апендектомія, тонзилектомія, тимектомія при втручаннях на серці та інш.), променева і хіміотерапія при онкопатології, прийом глюкокортикоїдів та інших гормональних засобів, пероральних контрацептивів, цитостатиків, протизапальних засобів (доза, тривалість прийому);

- **шкідливі звички й особливості способу життя**: паління, зловживання наркотиками та алкогольними напоями, гіподинамія і сидячий спосіб життя і роботи, гіперінсоляція, нераціональне харчування, стреси.

- **патологія вагітності** (безпліддя, викидень).

Дані клінічного обстеження:

1. фізичне обстеження органів і тканин імунної системи: лімфатичних вузлів, селезінки, мигдалин (лімфаденопатія, спленомегалія, тимомегалія, локальна або генералізована гіпер- або аплазія лімфатичних вузлів, мигдалин);

2. шкірні покриви (тургор, пустулярні висипання, екзема, дерматит, новоутворення, геморагічна пурпура, петехіальний висип);

3. слизові оболонки і пазухи (кандидоз, виразки, сухість, запалення, гінгівіт, гайморит, цианотичні макули або папули);

4. бронхолегенева система (запальні, обструктивні процеси, бронхоектази, фіброз);

5. травна і видільна системи (запальні процеси, дискінезія, гепатомегалія, патологія жовчних, сечостатевого шляхів);

6. нейроендокринна система (запальні процеси центральної і периферичної нервової системи, ендокринопатії, вади розвитку);

7. апарат руху і опори (запальні ураження суглобів і кісток, деструкції, порушення рухової функції);

8. серцево-судинна система (кровоточивість, запальні процеси, атеросклероз, тромбоз);

9. злаякісні новоутворення;

10. наявність хронічних захворювань.

11. особливості перебігу інфекційних процесів і специфіка мікрофлори.

Зв'язок між дефектами імунної відповіді і схильністю до інфекційних процесів представлений у таблицях 9 і 10.

Таблиця 9

Зв'язок між дефектами імунної відповіді і схильністю до інфекційних процесів (Б. Пухлик, 1992)

Ланка імунітету	Ознаки інфекційного ураження				
	Шкіра і слизові оболонки	Органи дихання	ЛОР-органи	Органи травлення	Менінгіт, сепсис
Гуморальна	Гнійні ураження	Бронохоектази	--	+	+
Клітинна	Вірусні, грибові	--	--	+	--
Комбіноване	Гнійні, вірусні	Запально-гнійні	--	+	+
Фагоцитоз	Гнійні	--	Гнійний отит	--	+
Комплемент	Гнійні	--	Гнійний отит	--	--

Таблиця 10

Зв'язок між дефектами імунної відповіді і схильністю до неінфекційних процесів (Б. Пухлик, 1992)

Ланка мунітету	Ознаки неінфекційного ураження				
	Алергія	Автоімунні розлади	Новоутворення	Лімфо-вузли	УПФ, паразити
1	2	3	4	5	6
Гуморальна	Атопія	Артрита, гепатит	--	Гіперплазія	Коки, лямблії
Клітинна			Саркома, лейкоз, лімфогра-нулематоз	Гіпоплазія	Грибки, віруси, гельмінти МБТ, УПФ
Комбіноване		СЧВ-синдром, гемопатії	+	Те ж саме	-//-, коки
Фагоцитоз	--	--	--	Гіперплазія	Коки, грибки, кишкова паличка
Комплемент	--	СЧВ-синдром	--	Те ж саме	Стафілококи нейсерія

Примітки: МБТ - мікобактерія туберкульозу, УПФ - умовно-патогенна флора.

12. В результаті опитування та проведення клінічного обстеження слід визначити типові клінічні прояви імунопатологічних синдромів, таких як: інфекційний синдром; алергічний синдром; автоімунний синдром;

первинний імунodefіцит (переважно у дітей); вторинний імунodefіцит; імунopроліферативний синдром (Методичні матеріали кафедри клінічної імунології та алергології КМАПО, 2009).

Для інфекційного синдрому характерні: тривалий субфебрилітет, лихоманка неясної етіології; хронічні інфекції ЛОР-органів (синусити, отити), повторні лімфаденіти; рецидивуючий та хронічний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легень; повторна пневмонія (в сполученні з інфекцією ЛОР-органів); часті ГРВІ (у дорослих більш ніж 4 рази і у дітей більш ніж 6 разів на рік); бактеріальні захворювання шкіри та підшкірної клітковини (піодермії, фурункульози, абсцеси, флегмони, рецидивуючі парапроктити у дорослих); паразитарні інфекції; афтозні стоматити, захворювання парадонту; рецидивуючий гнійний кон'юнктивіт; рецидивуючий герпес; хронічні урогенітальні інфекції (хронічний гнійний вульвіт, уретрит, часто рецидивуючі цистити, хронічний пієлонефрит); дисбактеріоз, хронічна гастроентеропатія з діареєю неясної етіології; генералізовані інфекції.

Для алергічного синдрому характерні: алергопатологія шкіри (атопічний та контактний дерматит, кропивниця, набряк Квінке, феномен Артюса, екзема); алергопатологія ЛОР-органів; бронхіальна астма, поліноз, алергія на харчові продукти, ліки, хімічні сполуки.

Для аутоімунного синдрому характерні: запальні захворювання сполучної тканини, залоз, суглобів (ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, синдром Фелті та інші); СЧВ, дерматоміозит, склеродермія; системні васкуліти (гранулематоз Вегенера, вузлуватий періартеріїт та ін.); гломерулонефрит; патологія щитоподібної залози, інсулінзалежний цукровий діабет, хвороба Адіссона та інші гормональні порушення; неврологічні захворювання (розсіяний склероз, міастенія та ін.); неспецифічний виразковий коліт; цитопенічні захворювання крові; аутоімунні захворювання печінки; аутоімунні форми безпліддя, патології вагітності, тяжкі форми перебігу клімактеричного синдрому; деякі види психопатології (шизофренія).

Для синдрому первинних імунodefіцитів (переважно у дітей) характерно: синдром Луї-Бар – атаксія у сполученні з телеангіектазіями, плямами гіпер- та депігментації; синдром Віскотта-Олдріча – геморагічний симптомокомплекс у сполученні з екземою та тромбоцитопенією у хлопчиків; синдром Ді-Джорджи – судоми з гіпокальціємією, вадами розвитку кісток обличчя та серцево-судинної системи, гіпоплазією тимусу; спадковий ангіоневротичний набряк (недостатність C1-інгібітора

комплементу).

Для синдрому вторинних імунодефіцитів характерно: наявність тривалого торпідного перебігу інфекційного синдрому, тенденція до генералізації процесу; алопеції, де- та гіперпігментації шкіри; СНІД; інші випадки набуті імунологічної недостатності.

Для лімфопроліферативного синдрому характерні: пухлини в імунній системі (лімфокейкози, лімфосаркоми, хвороба Ходжкіна, лімфоми, саркома Капоші); Х-залежний рецесивний лімфопроліферативний синдром у дітей: а) гіперплазія всіх груп лімфатичних вузлів із запальними процесами в них у сполученні з частими бактеріальними інфекціями іншої локалізації; б) спленомегалія; в) мононуклеоз в анамнезі.

Імунологічні тести

Методи, основані на вивченні поверхневих маркерів лімфоцитів. Виділення лімфоцитів з периферичної крові методом градієнтного центрифугування.

Як правило, дослідження лімфоцитів в лабораторії включає етап виділення фракції мононуклеарних лейкоцитів (лімфоцитів) з периферичної крові. З цією метою використовують метод виділення клітин на градієнті щільності фікол-пак. Змішуючи фікол і пак в певній пропорції, отримують розчин, що має щільність 1.077 г/див. Кров нашаровують на розчин фіколу (градієнт). В результаті між плазмою і розчином фіколу утворюється ступінчастий градієнт щільності. Після центрифугування еритроцити і гранулоцити проходять крізь фікол і осідають на дно, а мононуклеари (лімфоцити і моноцити) залишаються у вигляді кільця в інтерфазі, т.ч. вдається розділити клітини, що мають щільність нижче (лімфоцити, моноцити) і вище (еритроцити, гранулоцити) ніж 1.077 г/см.

Матеріали і устаткування: 1. Фікол-400 - полісахарид. 2. Пак - рентгеноконтрастна речовина (аналоги: гіпак, ізопак, омніпак, верографін, урографін, уротраст та ін.). 3. Середовище 199. 4. Стерильна дистильована вода. 5. 3% розчин оцтової кислоти. 6. Центрифуга з бакет-ротатором. 7. Ареометр з межами вимірів від 1.060 г/см до 1.090 г/см 8. Камера Горяєва. 9. Мікроскоп. 10. Лабораторний посуд, конічні центрифужні пробірки, ваги для урівноваження центрифужних пробірок та ін.

Опис методу

1. Приготування фіколу: 4,32 (8,64) г порошку фіколу-400 розчиняють в 48 (96) мл дистильованої води.

2. Приготування розчину рентгеноконтрастної речовини (наприклад, уротрасту) : 10,14 (20,28) мл 75% розчину уротрасту доводять дистильованою водою до 21 (42) мл.

3. Приготування градієнта щільності: розчини фіколу і уротрасту змішують. За допомогою ареометра вимірюють щільність отриманого розчину, яка повинна складати 1,077 г/см. Якщо щільність вища, ніж необхідно, то додають розчин фіколу, якщо нижче - розчин уротрасту. Градієнт щільності можна зберігати впродовж 30 діб при температурі + 4 в склянці з помаранчевого скла. За відсутності фіколу градієнт щільності можна приготувати тільки з однієї рентгеноконтрастної речовини. З цією метою 10 (20) мл 76% розчину уротрасту змішують з 43,1 (86,2) мл дистильованої води і додають 0,45 (0,9) мл 0,1% розчину хлористого натрію. Отриманий при цьому 14,3% розчин уротрасту має щільність 1,077 г/см і може бути використаний в якості градієнта щільності.

4. Виділення лімфоцитів: периферичну кров з ліктьової вени в об'ємі 10 мл беруть в пробірку, що містить гепарин, в кінцевій концентрації 25 Од в 1 мл крові (1 мл розчину гепарину, що має концентрацію 200-250 Од/мл). Кров повинна відстоятися впродовж 40-60 хв. при кімнатній температурі до чіткого розподілу еритроцитів і плазми.

- У центрифужну пробірку наливають 2-3 мл градієнта щільності, на нього нашаровують 4-6 мл плазми, що відстоялася, і верхній шар еритроцитів. Співвідношення об'ємів градієнт: плазма витримують в межах 1:2 - 1:4.

- Пробірки центрифугують впродовж 40 хв. в бакет-ротаторі з прискоренням 200 g (1500-1800 про/хв.) при температурі 20°C. Величину відцентрового прискорення G обчислюють за формулою: $G = 1,1 \times n^2 \times R \times 10^{-5}$ (n - число обертів за хвилину, R - радіус від центру осі центрифуги до межі зіткнення суміші фікол-пака з суспензією, що розділяється, в см). В процесі центрифугування еритроцити і гранулоцити "провалюються" в градієнт і осідають на дно пробірки. На верхній межі градієнта при правильному розподілі утворюється рихле кільце білуватого кольору, що складається в основному з лімфоцитів з домішкою моноцитів. Над шаром лімфоцитів знаходиться плазма. Плазму збирають в окрему пробірку для наступного аналізу на імуноглобуліни; лімфоцити відсмоктують в суху конічну центрифужну пробірку.

- До суспензії лімфоцитів додають 3-4 мл середовища 199, що містить 10 % розчин телячої сироватки, і вміст пробірки ретельно перемішують.

Після цього пробірки центрифугують з прискоренням 200-300 g при температурі 20°C, потім надосадкову рідину видаляють, а процедуру відмивання повторюють ще один раз. Замість середовища 199 можна використовувати будь-який буферний розчин рН 7,0-7,2 без іонів Ca^{2+} (наявність іонів Ca^{2+} сприяє конгломерації клітин, їх коагуляції). сироватки IV (AB) групи крові людини. При використанні останньою потрібна інактивація при 56 °C впродовж 30 хв. і абсорбція еритроцитами. Для цього 0,5 мл осаду відмитих еритроцитів додають до 1 мл сироватки і інкубують впродовж 1 ч при 37 °C, періодично струшуючи. Бажана абсорбція сироватки пулом лейкоцитів, враховуючи можливість наявності антилейкоцитарних антитіл. При використанні людської сироватки необхідно враховувати вплив аутоцитолімфотоксинів, що проявляють максимум активності при 4 °C.

- Після відмивання готують робочу концентрацію лімфоцитів, що містить 2×10^6 клітин в 1 мл (20 клітин у великому квадраті камери Горяєва). Перед приготуванням робочої концентрації вираховують початкову кількість лімфоцитів:

- └ до 0,1 мл осаду відмитих клітин додають 0,9 мл середовища 199, суспензію ретельно перемішують;

- └ в чисту пробірку вносять 0,38 мл 3% розчину оцтової кислоти і 0,02 мл суспензії лімфоцитів;

- └ в камері Горяєва підраховують лімфоцити в 100 великих квадратах і отримане число множать на 50000. Результат відповідає кількості лімфоцитів в 1 мл суспензії. Для приготування робочої концентрації лімфоцитів отримане число ділять на 2×10^6 , з результату віднімають 1, залишок є кількістю поживного середовища 199 в мл, яке необхідно додати в пробірку з лімфоцитами.

Приготовлену за цією методикою суспензію лімфоцитів можна зберігати при температурі + 4°C впродовж 2 годин.

Нині для ідентифікації поверхневих структур лімфоцитів і ряду інших клітин в основному використовують 3 групи методів : 1) метод визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів з використанням еритроцитарних діагностикумів; 2) метод лазерної проточної цитофлюориметрії; 3) метод визначення Т-лімфоцитів методом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана (Е-РОК) і В-лімфоцитів методом розеткоутворення з еритроцитами барана в системі ЕАС.

Метод визначення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів з використанням еритроцитарних діагностикумів "Анти-CD3", "Анти-CD4", "Анти-CD8", "Анти-CD22", "Анти-CD16"

Принцип методу оснований на визначенні субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворювання з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3 (Т-лімфоцити), CD4 (Т-хелпери), CD8 (Т-супресори), CD19 або CD22 (В-лімфоцити), CD16 (натуральні кілери).

Облік результатів дослідження проводять у світловому мікроскопі з імерційною системою.

Перелік необхідного устаткування: Центрифуга. Пробірки (10 мл). Термостат. Холодильник. Автоматичні дозатори (20 – 200 мкл). Мікроскоп з імерційною системою. Предметне скло.

Додаткові реагенти: розчин градієнта густини $d=1,077$. Фізіологічний розчин або фосфатний буфер pH 7,2-7,4. 0,12% розчин глютарового альдегіду. Фарба Романовського-Гімза.

Одержання лейко суспензії. Кров беруть з вени в пробірку з гепарином. Для даних реакцій досить 3 мл крові. Мононуклеарну завись (лімфоцити) одержують на градієнті густини $d = 1,077$. Відмити клітини 2-3 рази фізіологічним розчином або фосфатним буфером pH 7,2-7,4. Бажана концентрація клітин у зависі 2×10^6 /мл (20 клітин у великому квадраті камери Горяєва).

Підготовка діагностикума. Погойдуванням флакона осад еритроцитів ресуспендують без піноутворювання. Можливе ресуспендування стерильним шприцом ємністю 2 мл: голкою проколюють пробку, набирають суміш і випускають у флакон кілька разів (без піноутворювання). Набирають шприцом кількість, необхідну для роботи (на одну пробу 0,05мл) та переносять у стерильні пробірки.

Проведення дослідження

1. У пробірки вносять 0,05 мл (50 мкл) CD-діагностикума і додають 0,05 мл лімфозависі.

2. Інкують суміш 40 хв. при 370С.

3. Центрифугують при 1000 об/хв. протягом 5 хвилин.

4. Залишають на 1 годину у холодильнику при +40С.

5. Відбирають надосадову рідину.

6. Додають до осаду 0,05 мл 0,12% розчину глютарового альдегіду й обережно ресуспензують (без утворювання піни!). Витримують 5-7 хвилин, знову обережно ресуспензують.

7. Роблять мазок приблизно на 1 см² площі знежиреного предметного скла.

8. Висушують, фіксують спиртом і зафарбовують фарбою по Романовському.

9. За допомогою світлового мікроскопу з імерсійною системою підраховують відсоток розеткоутворюючих лімфоцитів, що зв'язують не менш 3-х еритроцитів із CD-діагностикумами на 200 клітин.

Не враховувати! Гранулоцити, агрегати клітин, а також лімфоцити, що потрапили в агрегати.

Можна підраховувати розеткоутворюючі лімфоцити в нативному препараті в камері Горяєва.

Оцінка результатів дослідження

1. Відсоток Т-лімфоцитів дорівнює відсотку розеткоутворюючих лімфоцитів із CD3-діагностикумом.

Норма дорослих 50-80% (середнє 60+5%); у дітей – 47-76% (середнє 55+4,8%).

Абсолютна кількість у 1 мкл крові = $A \times Y \times C : 10000$,

де: А – кількість лейкоцитів у 1 мкл крові, Y – відсоток лімфоцитів у формулі крові, С – відсоток розеткоутворюючих Т-лімфоцитів.

2. Відсоток Т-хелперів (Тх) дорівнює відсотку розеткоутворюючих лімфоцитів із CD4-діагностикумом.

Норма 33-46% (середнє 40+3,0%).

3. Відсоток Т-супресорів (Тс) дорівнює відсотку розеткоутворюючих лімфоцитів із CD8-діагностикумом.

Норма 17-30% (середнє 22+1%).

ІРІ – імуnoreгуляторний індекс. ІРІ: Тх/Тс = 1,4 – 2,0.

4. Відсоток В-лімфоцитів дорівнює відсотку розеткоутворюючих лімфоцитів із CD22-діагностикумом. Абсолютну кількість В-лімфоцитів визначають також як і Т-лімфоцитів.

Норма 17-31% (середнє 23+3,6%).

5. Відсоток натуральних кілерів дорівнює відсотку лімфоцитів, що утворюють розетки із CD16-діагностикумом.

Норма 12-23% (середнє 16+ 4,5%).

Слід зауважити, що мазки рекомендовано робити на добре обезжиреному спирт-ефіром склі в вигляді моношара. Запобігати утворення нашарування клітин. Діагностикуми повинні зберігатися при температурі від 62 до 610°C. Не допускається замороження!

Імуно-регуляторний індекс (показник CD4/CD8). Окрім визначення чисельності популяцій і субпопуляцій, важливе значення надається об-

численню показника CD4/CD8 - імуно-регуляторного індексу або хелперно-супресорного відношення (норма $1,8 \pm 0,4$). Зменшення імуно-регуляторного індексу спостерігається при вірусних інфекціях, у новонароджених і при пересадці кісткового мозку, а збільшення - при аутоімунних захворюваннях, алергії (табл. 11).

Таблиця 11

Клінічні приклади порушення імуно-регуляторного індексу
(хелперно-супресорного відношення, CD4/CD8)

Зменшення індексу	Підвищення індексу
СЧВ з ураженням нирок	СЧВ без ураження нирок
Гостра цитомегаловірусна інфекція	Ревматоїдний артрит
СНІД	Діабет I типу (інсулінозалежний)
Герпес	Первинний біліарний цироз
Інфекція вірусом Епштейн-Бар (інфекційний мононуклеоз)	Атопічний дерматит
Інсоляція або тривала експозиція ультрафіолетовими променями	Хронічний аутоімунний гепатит
Новонародженість	Псоріаз
Стан після пересадки кісткового мозку	

В той же час, необхідно відмітити, що частина CD8+ Т-клітин є кілерами, а частина CD4+ - ефекторами, тому нині не існує єдиного досконалого способу оцінки числа лімфоцитів з супресорною або хелперною активністю. Крім того, антигенна структура Т-хелперів 1 і 2 типів практично ідентична. Ось чому оцінку чисельності субпопуляцій лімфоцитів бажано доповнювати функціональними тестами і визначенням спектру цитокінів.

Лазерна проточна цитофлюориметрія

Принцип методу проточної цитометрії заснований на реєстрації світлорозсіювання і флюоресценції від кожної окремо взятої клітини в клітинній суспензії. На основі аналізу світлорозсіювання (без застосування антитіл) в досліджуваному зразку можна визначити вміст лімфоцитів, моноцитів і гранулоцитів. Проточна цитометрія проводиться з використанням моноклональних антитіл, пов'язаних з флюоресцентними фарбниками, якими зафарбовують клітини крові. Моноклональні антитіла мають ідентичну специфічність до мембранних антигенів, тому вони згруповані і позначені відповідним номером кластера диференціювання (CD). Таким чином, використовуючи метод імунофлюоресценції (прямої

або непрямої), можна визначити чисельність різних субпопуляцій лімфоцитів.

Серед найчастіше вживаних флуорохромів знаходяться наступні: флуоресцеїн ізотіоціонат (FITC), фікоеритрин (PE, RD1), перидінінхлорофіл протеїн (Per - CP), алофікоціанін (APC), а також тандемні барвники (фікоеритрини Cy5 і Cy7).

Суспензія клітин під тиском подається в проточний осередок, де за рахунок різниці тисків між зразком і оточуючою рідиною клітини, знаходячись в ламінарному потоці рідини, вишиковуються в ланцюжок один за одним (гідродинамічне фокусування струменя в струмені). Клітини крові поодиночки перетинають сфокусований лазерний світловий промінь. Світло певної довжини порушує молекули флуоресціюючих фарбників, пов'язаних з різними клітинними компонентами, при цьому може відбуватися одночасне збудження декількох різних фарбників, що дозволяє оцінити відразу декілька клітинних параметрів.

У момент перетину клітиною лазерного променя детектори фіксують:

- пряме (малокутове) світлорозсіювання (forward scatter) (рис. 3). Детектор прямого світлорозсіювання розташовується по ходу лазерного променя за проточним осередком і реєструє випромінювання лазера, яке розсіюється під кутами 2-19°. Інтенсивність розсіяного під малим кутом світла пропорційна розміру клітини. Більші клітини розсіюють світло сильніше за дрібних;

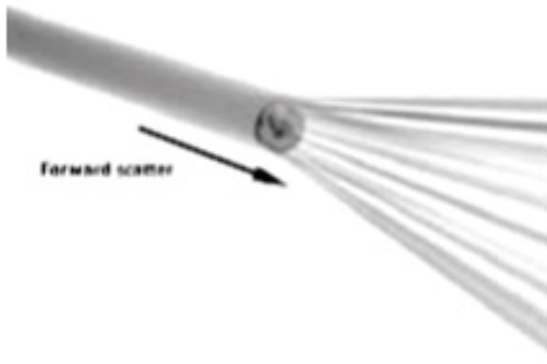


Рис. 3. Лазерна проточна цитометрія. Пряме (малокутове) світлорозсіювання (forward scatter) (пояснення у тексті)

- бічне світлорозсіювання (side scatter) (рис. 4). Промінь лазера, проходячи крізь клітину, багаторазово заломлюється і розсіюється на всі боки під кутом 10° і більше. Реєстрація цього випромінювання дозволяє оцінити внутрішню будову клітини (співвідношення ядро/цитоплазма, наявність гранул, інших внутрішньоклітинних включень). Комбінація бічного і прямого світлорозсіювання дозволяє судити про морфологію клітини в цілому, виділяти різні популяції клітин (лімфоцити, моноцити, гранулоцити) для подальшого аналізу;

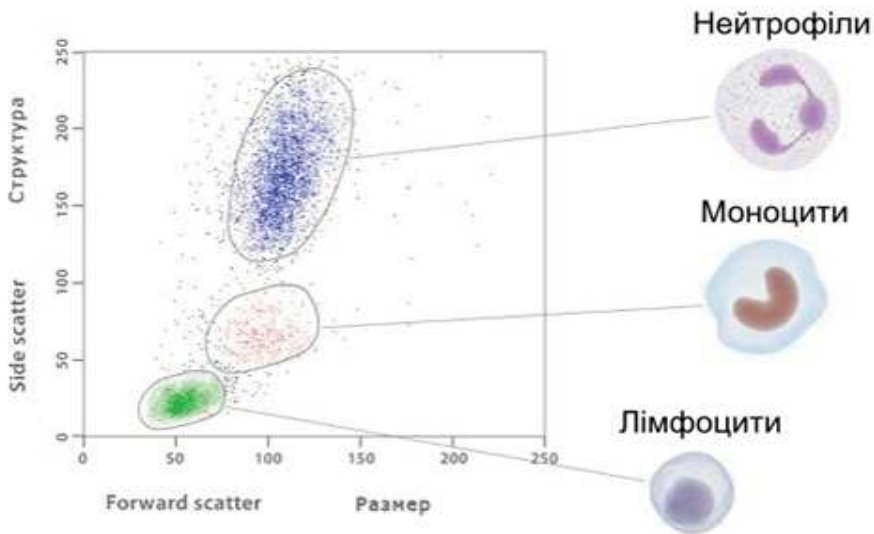


Рис. 4. Лазерна проточна цитометрія. Бічне світлорозсіювання (side scatter) (пояснення у тексті)

- інтенсивність флуоресценції, яка дозволяє визначати субпопуляційний склад клітинної суспензії та ін.

Система для реєстрації світіння флуоресцентних міток складається з комплексу світлофільтрів і фотопомножувачів, кожен з яких реєструє випромінювання в діапазоні довжин хвиль, що відповідають флуорохрому. Вибір типу і кількості флуоресцентних барвників визначається поставленою задачею для цього дослідження. Основними типами таких барвників є моноклональні антитіла, кон'юговані з флуоресцентною міткою (FITC, PE, APC, PerCP та ін.) для визначення мембранних і цитоплазматичних антигенів клітини, барвники, що дозволяють оцінити життєздатність клітин (7AAD, PI) флуорофори, що зв'язуються з нуклеїновими кислотами (DAPI, Hoechst), pH -чутливі флуорофори (Fluo - 3), іон-залежні флуорофори (Indo-1). Наприклад, антигени CD 3 виявляються за допомогою моноклональних антитіл ОКТ 3, ОКТ 1, Leu 4, де ОК – Onto Klon); антигени CD 4 - ОКТ 4 та Leu 2a; антигени CD 8 - ОКТ 8 та Leu 3a; антигени CD 2 - ОКТ 11. Моноклональні антитіла ОКТ 6 виявляють антигени CD 1, ОКТ 9 та ОКТ 10 - на претимічних клітинах, на незрілих та активованих Т-лімфоцитах, моноклональні антитіла ОКВ 1 та Leu 12 – на зрілих В-лімфоцитах, ОКВ 2 – на молодих формах В-

лімфоцитів, ОКМ 1 та Leu 7 – на моноцитах, гранулоцитах, натуральних кілерах.

Отриманий сигнал передається в комп'ютер, обробляється, і отримані дані відображаються у вигляді різних графіків і гістограм.

У проточному цитометрі, обладнаному системою для сортування клітин, проточний осередок закріплений на п'єзокристалі. При подачі на нього напруги кристал разом з осередком здійснює коливання із заданою частотою, внаслідок чого струмінь рідини з клітинами розбивається на окремі краплі. Проходячи крізь заряджаюче кільце, крапля може придбавати позитивний або негативний заряд залежно від того, яка клітина міститься усередині краплі. Пролітаючи повз пластини, що відхиляють, крапля з клітиною притягується до них, виходить з основного потоку і потрапляє в пробірку. Метод сортування клітин на проточному цитометрі дозволяє отримати популяції клітин з високою чистотою (до 99.9% позитивних клітин) у відсортованій фракції.

Метод розеткоутворення. Визначення Т-лімфоцитів методом спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана (Е-РУК). Тимусзалежні Т-лімфоцити мають рецептори для еритроцитів барана (Е-рецептори ідентичні CD2, що виявляється моноклональними антитілами), які виступають специфічним маркером для їх розпізнавання (Е-РУК: Erythrocyte - розеткоутворюючі клітини).

Хід виконання дослідження. В пластикові пробірки (від 2 до 5) вносять 0,1 мл суспензії лімфоцитів і додають рівний об'єм 0,5% суспензії еритроцитів барана. Співвідношення еритроцити:лімфоцити не повинне перевищувати 50:1. Інкують суміш в термостаті 37°C впродовж 10 хв. Потім проби центрифугують 5 хв. при 1000 об/хв.. і залишають на ніч в холодильнику при температурі 4°C. Підрахунок клітин проводять в камері Горяєва. Суспензію клітин фіксують глутаровим альдегідом або ацетальдегідом з наступним приготуванням мазків і прорахунком розеток в забарвлених препаратах, що дозволяє накопичувати скло і аналізувати результати реакцій в будь-який інший день.

Для прорахунку клітин в камері Горяєва осад клітин у витягнутих з холодильника пробірках обережно ресуспендують пастерівською піпеткою (кілька разів повільно набирають і випускають клітинну суспензію) і додають 0,02 мл 0,01 % розчину у фосфатному буфері акридінового помаранчевого. Цей барвник дає яскраво-зелену люмінесценцію при збудженні ультрафіолетом. Через 2-3 хв. заповнюють камеру Горяєва і визначають відсоток Е-РУК шляхом підрахунку 300 лімфоцитів в люмінесцентному мікроскопі.

В день узяття крові на Т-лімфоцити необхідно проводити загальний аналіз крові, який дає можливість вираховувати абсолютні значення Т-клітин.

Нормальні величини Т-клітин у здорових донорів: $54,3 \pm 0,98$ %; $979,8 \pm 16,8$ кл/мкл.

Визначення активних Т-лімфоцитів, що утворюють розетки з еритроцитами барана (ЕА-РУК). Усі підготовчі операції виконують так, як це описано для Е-РУК, за винятком сироватки, яку при визначенні ЕА-РУК не додають в інкубаційне середовище, і тривалої холодової інкубації. Після термостатування 10 хв. при 37°C і наступного центрифугування при 1000 об/хв. впродовж 5 хв. проводять підрахунок Т-активних лімфоцитів способом, описаним вище.

Вміст Т-активних лімфоцитів у здорових донорів складає: $34,6 \pm 1,92$ %, 840 ± 123 кл/мл

Визначення теофілінчутливих Т-клітин. У присутності теофіліну Т-лімфоцити з супресорною функцією втрачають здатність до Е-розеткоутворення. Такі клітини дістали назву теофілінчутливих (ТЧ), аналог CD8 Т-супресорів. Так звані теофілінрезистентні (ТР) клітини в значному відсотку випадків містять субпопуляцію CD4 Т-хелперів. Показник ТР/ТЧ в нормі складає 2,5-3,5.

Хід виконання дослідження. Реактиви і устаткування, використовували були аналогічні для описаного вище методу визначення Т-активних лімфоцитів. Перед постановкою методу готують 0,3 М розчин теофіліну на дистильованій воді, підігрітій до 60°C . Охолоджений до кімнатної температури розчин теофіліну додають в інкубаційне середовище (без додавання сироватки), термостатують, центрифугують при 1000 об/хв. впродовж 5 хв. і прораховують клітини так само, як і Т-активні. Виявляють 2 субпопуляції: теофілінчутливі Т-клітини, тобто лімфоцити, що втратили здатність до розеткоутворення під впливом обробки теофіліном, і теофілінрезистентні Т-клітини.

У здорових донорів співвідношення теофілін-чутливих і стійких Т-клітин складає 1:3.

Виявлення Т-лімфоцитів, що утворюють розетки з алогенними і аутологічними еритроцитами. Т-клітини, що утворюють розетки з аутоеритроцитами, як вважають, несуть кілерну функцію і грають основну роль в механізмах аутоагресії.

Хід виконання дослідження. Суспензію лімфоцитів виділяють вже описаним вище методом. Еритроцити людини: необхідно використовувати

вати еритроцити 0(I) груп крові резуснегативні. Приготування еритроцитів аналогічно описаному методу для еритроцитів барана. До суспензії лімфоцитів в тих же співвідношеннях додають одночасно еритроцити барана і еритроцити людини. Підраховують лімфоцити, що зв'язали еритроцити і барана, і людини. Реакцію з аутологічними еритроцитами проводять так само, як з алогенними.

Визначення В-клітин методом розеткоутворення з еритроцитами барана в системі ЕАС.

Тимуснезалежні В-лімфоцити мають на своїй мембрані специфічні детермінанти, що дозволяють диференціювати їх від тимус-залежних, тобто Т-лімфоцитів. Такими детермінантами є поверхневий (мембранний) IgM, рецептори для Fc -фрагмента Ig G, третього компонента комплементу (C3) і вірусу Епштейна-Бара. Число лімфоцитів, що несуть IgA, G, E або D, незначне (IgA - 1-5 %, IgD і IgE - 2-4 %). Застосовується метод виявлення В-клітин по їх здатності утворювати розетки з баранячими еритроцитами, навантаженими антитілами в середовищі комплементу. Такі еритроцити маркують рецептори для Fc і C3 В-лімфоцитів.

Прилади і реактиви ті ж, що і для методу визначення Т-лімфоцитів. Аналогічно готують і суспензію лімфоцитів.

Хід виконання дослідження. Антисироватку, що містить антитіла до еритроцитів, готують шляхом імунізації кролика еритроцитами барана або бика. Кролику в крайову вену вуха вводять 3-5 мл 50% суспензії еритроцитів. На 4-6-й день у нього беруть кров і отримують сироватку, яка в цей період на висоті імунної відповіді переважно містить IgM. Найкращий ефект отримують при роботі з гама-глобуліновою фракцією сироватки, яку отримують висолюванням в насиченому розчині аміаку або ріванолу. Антисироватку інактивують і визначають її гемолітичний і аглютинаційний титр. Можна використовувати готову кролячу гемолітичну сироватку.

Комплемент. Джерелом комплементу служать свіжі сироватки мишей. Безпородних мишей декапітують, кров зливають в пробірку, отримують сироватку, яку потім сорбують пулом людських еритроцитів і визначають активність комплементу в гемолітичній системі.

Сенсибілізація еритроцитів. Змішують рівні об'єми 1% суспензії баранячих еритроцитів (чи еритроцитів бика) і антисироватки до виду еритроцитів, що використовують в реакції (чи кролячої гемолітичної сироватки) в субаглютинуючому розведенні. Суміш інкубують 40 хв. при 37 °С, обережно струшуючи кожні 10 хв. Після термостатування еритро-

цити тричі відмивають фосфатним буфером до 10 хв. при 1500 об/хв. Супернатант відкидають, а до осаду додають первинний об'єм фосфатного буфера і рівний об'єм абсорбованої мишачої сироватки, що містить комплемент в розведенні 1:10. Суміш поміщають в термостат при 37°C на 30 хв. Знову еритроцити тричі відмивають. При відмиванні їх центрифугують обережно при 1000 об/хв. 5 хв., щоб не викликати аглютинації еритроцитів. Готують 0,5% суспензію еритроцитів і переглядають під мікроскопом. За наявності аглютинації еритроцитів суспензія непридатна. Готові еритроцити, навантажені антитілами і комплементом (ЕАС), можна зберігати в холодильнику (4°C) 4-5 днів.

Визначення ЕАС лімфоцитів. До 0,1 мл суспензії лімфоцитів додають 0,1 мл сенсibilізованих еритроцитів. Оптимальне співвідношення еритроцитів до лімфоцитів рівне 20:1. Суміш інкубують 45 хв. при 37 °C, після чого пробірки поміщають в лід. Підрахунок В-клітин проводять описаним вище способом.

Абсолютна кількість В-лімфоцитів в нормі складає $0,28 - 0,31 \times 10^6$ /л).

Клінічне значення. Підвищення абсолютної кількості В-лімфоцитів спостерігається при: гострих бактеріальних, грибкових, паразитарних захворюваннях, СНІД (початковий період), хронічних захворювання печінки (цироз, вірусний гепатит), автоімунних захворюваннях (ревматоїдний артрит, СЧВ, ревматизм, колагенози), саркоїдозі, муковісцидозі, хворобі Крона, хворобі Вальденстрема, моноклональній гамопатії, інфекційному мононуклеозі, хронічному лімфолейкозі, в гострому періоді повторної інфекції.

Зниження абсолютної кількості В-лімфоцитів спостерігається при: фізіологічній гіпоагмаглобулінемії у дітей (у віці 3 – 5 міс), вродженій гіпоагмаглобулінемії або агаглобулінемії, новоутвореннях імунної системи, лікуванні цитостатиками і імунодепресантами, станах після видалення селезінки, недостатності гуморальної ланки імунітету.

Функціональні тести

Реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ). *Принцип методу.* Під впливом неспецифічних і специфічних стимулів лімфоцити перетворюються на бласти - великі пиронінофільні клітини, здатні до проліферації і подальшого диференціювання, що приводить до збільшення в лімфоїдній тканині кількості реагуючих клітин. Це явище називають бласттрансформацією, яка постійно спостерігається в лімфоїдних тканинах в результаті антигенної стимуляції.

Відомі речовини, що чинять на лімфоцити мітогенну дію (табл. 12). Частіше для оцінки функціонального стану Т-лімфоцитів в клінічній лабораторній практиці використовують фітогемаглютинін (ФГА) - рослинний лектин, що отримується з насіння квасолі.

Таблиця 12

Деякі неспецифічні мітогени лімфоцитів

Мітоген	Походження	Мішень
ФГА	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Т-лімфоцити
Кон А	<i>Canavalia ensiformis</i>	Т-лімфоцити
Мітоген лаконоса МА(PWM)	<i>Phytolacca americana</i>	В-лімфоцити в присутні Т-клітин
Ліпополісахарид грампозитивних бактерій (ЛПС)	<i>E. coli</i> , <i>S. typhi</i> , <i>N. meningitidis</i> и др.	В-лімфоцити

Фітогемаглютинін (ФГА) викликає трансформацію Т-лімфоцитів, а ліпополісахарид (ЛПС) *E. coli* - В-лімфоцитів в бласти в культурі клітин.

Хід виконання дослідження. У стерильну пробірку наливають 0,5 мл розчину гепарину, що містить 50 Од/мл. Кров беруть з вени у кількості 2 мл.

Фітогемагіпотенін (ФГА) та ліпополісахарид (ЛПС) *E. coli* використовують в концентрації 0,1 мг/мл.

У 6 стерильних флаконів наливають по 2 мл середовища 199 та додають розчини пеніциліну і стрептоміцину з розрахунку 100 Од/мл кожного антибіотика. Флакони струшують і поміщають в холодильник. Готують 2 флакони для спонтанної РБТЛ (контроль). В 2 флакони додають по 0,05 мл розчину ФГА в концентрації 0,01 мг/мл культури (стимулююча доза 25 мкг/мл). Ще в 2 флакони додають 0,05 мл розчину ЛПС *E. coli* в концентрації 0,01 мг/мл культури (стимулююча доза 25 мкг/мл). В усі флакони вносили по 0,2 мл крові. Флакони поміщають на 3 доби в термостат при 37°C. Щодня флакони струшували. Потім вміст кожного флакону переливають в центрифужні пробірки і центрифугують 5 хв. при 3000 об/хв. Осад ресуспензують повітрям і готують по 2 мазки на кожен флакон. Мазки фіксують, забарвлюють азуреозином по методу Романовського.

Мазки мікроскопують під імерсійним об'єктивом. Підрахунок відсотка бласттрансформації лімфоцитів роблять таким чином: на загальну кількість лімфоцитів (100 клітин) підраховують кількість середніх лімфоцитів і бластів. Результат РБТЛ визначають у відсотках бласттрансформації лімфоцитів (%).

Клінічне значення. Спонтанна проліферація лімфоцитів (бласттрансформація) буває підвищена у хворих, що перенесли багатократні переливання крові, хворих алергічними і автоімунними захворюваннями, при бактерійних і вірусних інфекціях, а також у новонароджених.

Зниження проліферативної відповіді на ФГА свідчить про наявність імунодефіциту. Низька відповідь в РБТЛ може корелювати з дефіцитом Т-клітин в периферичній крові або із зміною показника CD4/CD8 на користь клітин-супресорів. В деяких випадках (наприклад, в період відновлення після опромінення або інтенсивної хіміотерапії) низька відповідь на Т-клітинні мітогени може бути пов'язана з викидом в периферичну кров великої кількості незрілих Т-клітин. Низька відповідь в РБТЛ може бути також обумовлена порушенням продукції таких лімфокінів як ІЛ-1 і ІЛ-2.

Реакція гальмування міграції лейкоцитів в прямому капілярному місті. Рухливість лейкоцитів периферичної крові, їх міграція до вогнищ тканинної деструкції, хемотаксис до ауто- і гетероантигенів, перерозподіл між лімфоїдними органами при стресово-адаптивних реакціях є складовою компонентою загальної системи реактивності, здібності до збереження постійності внутрішнього середовища.

Сенсибілізовані до певного антигену лімфоцити різко знижують швидкість рухливості в середовищі, в яке вносять антиген. Реакція гальмування міграції лейкоцитів (РГМЛ) здійснюється при безпосередній взаємодії антигену з антигенспецифічними рецепторами, а також через дію чинника, що пригнічує міграцію клітин, який виділяється при контакті із специфічним антигеном. Цей феномен дозволяє продемонструвати органоспецифічну клітино-опосередковану гіперчутливість.

Хід виконання дослідження. У 6 лунок планшета для імунологічних досліджень наливають по 0,2 мл досліджуваної гепаризованої крові (25 Од гепарину на 1 мл крові). Перші 2 лунки складають контроль. У інші 2 лунки вносять по 0,05 мл розчину ФГА в концентрації 0,01 мг/мл культури (дослід 1). У 2 лунки, що залишилися, вносять по 0,05 мл розчину антигену, наприклад лікарського препарату (дослід 2). Концентрацію антигену, що вноситься, розраховують експериментально і виражають в мг/мл. Отриманими сумішами заповнюють капіляри з внутрішнім діаметром 0,7 мм і завдовжки 12 см на 1/3 довжини (до мітки, яку заздалегідь наносять на відстані 1/3 довжини від будь-якого краю). На кожен контроль і досвід використовують по 2 капіляри.

Заповнені капіляри запаюють воском або пластиліном і поміщають в маркіровані центрифужні пробірки. Капіляри в пробірці необхідно зафіксувати грудочкою вати або пластиліном в строго вертикальному положенні. Після цього капіляри центрифугують впродовж 5 хв. при 800 об/хв., а потім поміщають в термостат у вертикальному положенні і інкубують при температурі 37°C впродовж 24 год.

Облік результатів. Після інкубації роблять облік результатів. З цією метою під мікроскопом за допомогою окуляр-мікрометра визначають величину міграції основної маси лейкоцитів від межі еритроцитарного осаду в контролі і дослідах. Результати виражають у вигляді відсотка міграції у досвіді відносно контролю.

У нормі відсоток міграції складає 40-70%; підвищення до 90% або зниження до 30% є помірним; вище 90% і нижче 30% - значним.

Клінічне значення. Збільшення показника міграції свідчить про зниження функціональної активності лімфоцитів : їх здібності продукувати цитокіни. Виявлення сенсibilізованих до певного антигену лімфоцитів говорить про участь цього антигену в розвитку специфічної гіперчутливості і може бути використано в діагностиці пухлин, гломерулонефриту, диференціальній діагностиці міокардиту і кардіопатій.

РГМЛ використовують для оцінки гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ), оскільки вона за своєю суттю є пробірним аналогом клітинних імунних реакцій ГУТ. У якості речовин, що модулюють (гальмують або активують) спонтанну міграційну активність лейкоцитів, застосовують ті ж мітогени, що і при РБТЛ. Крім того, можуть бути використані тканинні і мікробні антигени, стандартні алергени. Останні застосовують при діагностиці саркоїдозу, туберкульозу, альвеолітів і інших захворювань, що протікають з утворенням епітеліоїдно - клітинних гранулем (тканинні прояви ГУТ).

Тести навантажень з лікарськими та іншими речовинами. Зазвичай застосовують інкубацію клітин протягом певного часу з невеликими дозами, близькими до фізіологічних кількостей препаратів або без них. Тести ставлять з лікарськими препаратами, зокрема імунокоригуючими (тималін, левомізол і ін.) для того, щоб, визначивши дію препарату на клітини, прогнозувати ефективність його застосування при лікуванні.

У розеткоутворенні найчастіше використовуються наступні тести навантаження:

- 1) інкубація клітин при 37°C протягом 0,5-2 год.;
- 2) інкубація клітин протягом того ж часу з розчинами різних препа-

ратів в концентраціях, близьких до фізіологічних, наприклад з левамизолом, теофіліном, Т-активіном, іншими імунокоригуючими препаратами;

3) інкубація клітин з різними дозами цих же препаратів.

Активацію Т-лімфоцитів зазвичай оцінюють за наступними показниками:

- проліферація;
- вироблення цитокінів - інтерлейкінів-2 -4, -5, інтерферону- γ , чинника некрозу пухлин;
- експресія маркерів активації - CD25 і антигенів HLA класу II;
- цитотоксичність.

Дослідження функціональної активності фагоцитів. Виділення лейкосуспензії для постановки реакції фагоцитозу і нітросинього тетразолієвого тесту здійснюють з гепаринізованої крові.

Матеріали і устаткування: 10 % розчин медичного желатину; гепарин; середовище 199 або розчин Хенкса; 0,83 % розчин хлористого амонія; центрифуга з бакет-ротором; термостат; мікроскоп; камера Горяєва; силіконізовані пробірки.

Опис методу. Венозну кров в об'ємі 2-3 мл набирають в пробірку з гепарином в співвідношенні 10-20 Од гепарину на 1 мл крові. У кров додають 10 % розчин желатину в пропорції - на 1 мл крові 0,1 мл желатину і поміщають в термостат на 30-40 хв. при 37°C. Після відстоювання надосад, що складається з лейкосуспензії вносять в окрему пробірку і додають 0,83 % розчин хлористого амонія для лізування домішки еритроцитів. Далі лейкосуспензію тричі відмивають середовищем 199 або розчином Хенкса в центрифугі по 5-10 хв. при прискоренні 100-200 g (500-1500 об/хв.). Осад лейкоцитів ресуспендують в середовищі 199 і доводять концентрацію до 5×10^6 в мл. Усі маніпуляції з клітинами з метою скорочення втрат роблять в силіконізованому посуді.

Дослідження фагоцитарної активності лейкоцитів крові. **Матеріали і устаткування:** монодисперсні частки латексу; метанол; фарба по Романовському-Гімзе; предметне скло; пластикові планшети для імунологічних реакцій.

Опис методу. В силіконізовані пробірки або планшети поміщають 0,1 мл лейкосуспензії і додають 0,2 мл монодисперсних часток латексу в концентрації 5×10^3 /мл. Оптимальне співвідношення кількості клітин і часток латексу складає 1:100. Суміш перемішують і поміщають в термостат на 30 хв. при температурі 37°C. Після інкубації тричі відмивають середовищем 199 і готують препарат.

Мазки готують, на ретельно вимитих знежирених предметних стеклах. Краплю лейкосуспензії поміщають недалеко від краю скла і шліфуваним предметним склом, поставивши його під кутом 45° до поверхні попереду краплі і почекавши, поки крапля рівномірно розподілиться уздовж його ребра, легким швидким рухом проводять вперед, не відриваючи від предметного скла раніше, ніж вичерпається уся крапля. Правильно зроблений мазок має рівномірно матовий відтінок, не досягає країв скла і закінчується загостреними язичками. Приготовані мазки сушать на повітрі, потім фіксують 10 хв. в абсолютному метиловому спирті і фарбують по Романовському-Гімзе азур-еозином.

Склад готового барвника: азур II - 3 г, водорозчинний жовтий еозин - 0,8 г, метиловий спирт - 250 мл і гліцерин - 250 мл Для забарвлення мазків беруть 2 краплі основного розчину барвника на 1 мл дистильованої води.

Можна готувати фарбу безпосередньо перед фарбуванням мазків з азура II, еозину і дистильованої води в співвідношенні 3:2:5. На один мазок нашаровують 3 мл розчину барвника. Тривалість забарвлення 45-50 хв. Після фарбування мазки переглядають під мікроскопом в імерсійній системі (вважають не менше 200 клітин) і роблять розрахунок показників фагоцитозу.

1. Фагоцитарний індекс (ФІ) - відсоток клітин, що вступили у фагоцитоз, від загального їх числа. У нормі складає 65 - 95 %.

2. Фагоцитарне число (ФЧ) - середнє число частинок латексу, що знаходяться внутрішньоклітинно (частка від ділення загального числа поглинених частинок латексу на число клітин, що вступили у фагоцитоз). Характеризує поглинальну здатність нейтрофілів. У нормі складає 5 - 10.

Клінічне значення. Вивчення показників фагоцитозу має значення в діагностиці імунодефіцитних станів: часто рецидивуючі гнійні запальні процеси, рани, що тривало не загоюються, схильність до післяопераційних ускладнень. Показники фагоцитозу допомагають в діагностиці вторинних імунодефіцитних станів, викликаних лікарською терапією. У зв'язку з тим, що фагоцити беруть участь в елімінації імунних комплексів і активність фагоцитозу тісно пов'язана з активністю компонентів комплементу, а саме С3, концентрацією IgG антитіл, наявністю інших опсонуючих чинників, дослідження фагоцитозу відіграє роль в діагностиці, оцінці активності і ефективності терапії при ревматизмі та інших хворобах сполученої системи. Найбільш інформативним для оцінки фагоцитарної активності слід рахувати фагоцитарне число, коефіцієнт фагоцитарного числа, які відбивають завершеність фагоцитозу.

Фагоцитарна активність нейтрофілів звичайно підвищується на початку розвитку запального процесу. Її зниження призводить до хронізації запального процесу та підтримання автоімунного процесу, тому що при цьому порушується функція руйнування та виведення циркулюючих імунних комплексів із організму.

Підвищення показників спостерігається при: антигенному подразненні внаслідок бактеріального запалення (продромальний період, період гострого прояву інфекції) при нормальній активності фагоцитозу; лейкоцитозі; алергічних реакціях; автоімунних захворюваннях; посиленні антитілозалежної цитотоксичності та реакції на донорський трансплантат.

Зниження показників спостерігається при: хронічних запальних захворюваннях бактеріальної та вірусної природи; вроджених дефектах фагоцитарної системи, синдромі Чедіака – Хігасі, хворобі Дауна, СЧВ, хворобі імунних комплексів, гранулематозі, дефіциті імуноглобулінів, комплементу; лікуванні цитостатиками, імунодепресантами, опроміненню іонізуючою радіацією; вторинних та первинних імунодефіцитах; новоутвореннях; тяжких опіках, травмах, стресах; кишкових та ниркових синдромах втрати білку; недостатності харчування; недостатності фагоцитозу; хронізації запального процесу.

НСТ-тест - тест відновлення нітросинього тетразолія. Спонтанний тест з НСТ (нітросинім тетразолієм) дозволяє оцінити стан киснево-залежного механізму бактерицидності фагоцитів (гранулоцитів) крові *in vitro*. Він характеризує стан і ступінь активації внутрішньоклітинної НАДФ-Н-оксидазної антибактеріальної системи.

Принцип методу ґрунтується на відновленні поглинутого фагоцитом розчинного барвника нітросинього тетразолію (НСТ) в нерозчинний диформазан під впливом супероксиданіону, що утворюється в НАДФ-Н-оксидазній реакції, яка ініціює процес стимуляції фагоциту. До фагоцитів додають жовтий фарбник нітросиній тетразолій, в нормі при його поглинанні метаболічна активність фагоцитів зростає, нітросиній тетразолій відновлюється, диформазан у вигляді грубодисперсних темносиніх гранул відкладається усередині або на поверхні клітин і продукти цієї реакції забарвлюють фагоцит у синій колір.

Матеріали і устаткування: 0,2 % розчин нітросинього тетразолію; 2 % водний розчин метилового зеленого; водяна баня; метанол; предметні стекла; силіконізовані пробірки.

Опис методу. Для постановки НСТ-тесту до 0,1 мл лейкосуспензії додають 0,1 мл 0,2 % нітросинього тетразолію. Суміш інкубують на во-

дяній бані при температурі 37°C впродовж 25 хв. і при кімнатній температурі впродовж 15 хв. Далі клітини тричі відмивають середовищем 199 і готують препарати. Висушені препарати фіксують метанолом і забарвлюють 2 % водним розчином метилового зеленого від 30 с до 5 хв.

Облік реакції включає підрахунок відносної і абсолютної кількості диформазан-позитивних лейкоцитів (можливо для спеціальних досліджень розрахунок робити окремо для нейтрофілів і моноцитів), обчислення середнього цитохімічного коефіцієнта реакції (СЦК). Для визначення СЦК при обліку реакції відмічають диформазан-негативні клітини - 0 міра активності; клітини з одиничними гранулами диформазану або з площею забарвленою диформазаном до 25-30 % - 1 міра активності; клітини, цитоплазма яких на 30-70 % зайнята глибокими диформазану - 2 міра активності; клітини, у яких більше 70 % цитоплазми містить гранули диформазану - 3 міра активності. У кожному препараті підраховують 300 лейкоцитів. Середній цитохімічний коефіцієнт розраховують за формулою:

$$СЦК = \frac{(0 \times a) + (1 \times b) + (2 \times c) + (3 \times d)}{100},$$

де 0, 1, 2, 3 - ступінь активності відновленого диформазану;

a, b, c, d - кількість клітин кожної ступені активності відповідно.

Визначають рівень спонтанного (базального) та стимульованого латексом НСТ-теста: 0,1 мл гепаринізованої крові та 0,1 мл 0,1% водного розчину НСТ інкубують в конічних пробірках при температурі 37°C на протязі 40 хв. з 0,1 мл середі 199 – спонтанний НСТ-тест, або з 0,1 мл суспензії латексу – стимульований частками латексу НСТ-тест

Клінічне значення. Спонтанний НСТ-тест дозволяє оцінити ступінь антигенного подразнення не активованих *in vitro* гранулоцитів крові. Він характеризує ступінь активації внутрішньоклітинних антибактеріальних систем. Про порушення метаболізму фагоцитів судять по зниженню інтенсивності синього фарбування. При виявленні порушень визначають рівень цитохрому b558 та інших білків фагоцитів. Показники НСТ-тесту підвищуються в початковому періоді гострих бактеріальних інфекцій, тоді як при хронічному перебігу інфекційного процесу вони знижуються. Санація організму від збудників супроводжується нормалізацією показника. Різне зниження свідчить про декомпенсацію протиінфекційного захисту та є прогностично несприятливою ознакою. Показник спонтанного НСТ-тесту в нормі складає до 10 %.

НСТ-тест відіграє важливу роль в діагностиці хронічних гранулематозних захворювань, які характеризуються наявністю дефектів в НАДФ-Н-оксидазному комплексі. Для пацієнтів з хронічними гранульоматозними захворюваннями характерна наявність рецидивуючих інфекцій (пневмонія, лімфаденіт, абсцеси легенів, печінки, шкіри), що викликаються *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Candida albicans*, *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Aspergillus* spp., *Pseudomonas cepacia*, *Mycobacterium* spp. і *Pneumocystis carinii*.

Нейтрофіли у пацієнтів з хронічними гранульоматозними захворюваннями мають нормальну фагоцитарну функцію, але внаслідок дефекту в НАДФ-Н-оксидазному комплексі не здатні знищувати мікроорганізми. Спадкові дефекти НАДФ-Н-оксидазного комплексу у більшості випадків зчеплені з хромосомою X, рідше аутосомно-рецесивні.

Підвищення показників спостерігається при: антигенному подразненні внаслідок бактеріального запалення (продромальний період, період гострого прояву інфекції) при нормальній активності фагоцитозу; хронічному гранулематозі; лейкоцитозі; алергічних реакціях; автоімунних захворюваннях; посиленні антитілозалежної цитотоксичності.

Зниження показників спостерігається при: хронічних запальних захворюваннях бактеріальної та вірусної природи; хронізації гострого запального процесу, вроджених дефектах фагоцитарної системи, синдромі Чедіака-Хігасі, хворобі Дауна, СЧВ, колагенозах, хворобах імунних комплексів, дефіциті імуноглобулінів, комплементу; лікуванні цитостатиками, імунодепресантами, опроміненням іонізуючою радіацією; вторинних та первинних імунодефіцитах, злоякісних новоутвореннях, тяжких опіках, травмах, стресах; недостатності фагоцитозу.

Індукований НСТ-тест дозволяє оцінити функціональний резерв кисеньзалежного механізму бактерицидності фагоцитів. Тест використовують для виявлення резервних можливостей внутрішньоклітинних систем фагоцитів. При збереженій внутрішньоклітинній антибактеріальній активності у фагоцитах різко зростає кількість формазан-позитивних нейтрофілів після їх стимуляції латексом. Зниження показників стимульованого НСТ-тесту нейтрофілів нижче за 40 % та моноцитів нижче за 87 % свідчать про недостатність фагоцитозу. Величина стимульованого НСТ-тесту в нормі складає 20 -40 %.

Визначення імуноглобулінів IgA, IgM, IgG імуноферментним методом. *Принцип методу* оснований на виявленні в сироватці крові імуноглобулінів А, М, G за допомогою специфічних антиглобулінових

кон'югатів (анти-А, анти-М, анти-Г). Компоненти, що не зв'язалися, відмиваються, активність ферменту в складі імунних комплексів визначають за допомогою субстрат-хромогенної суміші. Інтенсивність зафарбовування хромогену зворотно-пропорційна кількості антитіл в зразку.

Склад набору: 1. Планшет полістироловий з іммобілізованим антигеном (1-4 стрипи – Ig A, 5-8 – IgM, 9-12 – IgG) (1 шт.); 2. Фосфатно-сольовий буфер (ФСБ), 30 мл (1 фл.); 3. Стандартний зразок, 30 мкл (1 уп.); 4. Кон'югати, мічені пероксидазою (анти-А, анти-М, анти-Г) (1 набір); 5. Цитратно-фосфатний буфер, 1.5 мл (1 фл.); 6. Розчин субстрату, 1.5 мл (1 фл.); 7. Зупиняючий розчин, 11 мл (1 фл.).

Досліджуваний матеріал. Використовують свіжу, вільну від домішок сироватку. Зберігають зразки не більше 72 годин при +2 – (+10)°С. Довгострокове зберігання допускається в замороженому вигляді при температурі мінус 20°С. Повторні замороження та розтавання не рекомендуються. Використання гемолізованих та ліпідемічних зразків не рекомендуються.

Підготовка реагентів

1. Перед постановкою дослідження набір витримують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин.

2. Готують необхідну кількість розчину ФСБ, для чого розводять його в 10 раз дистильованою водою. При випаданні солі в осад в концентраті необхідно прогріти його при 30-40°С до повного розчинення осаду. Приготовлений розчин використовують для розведення сироваток, кон'югату та промивання планшетів. Отриманий розчин стабільний протягом 2-х діб при кімнатній температурі чи 10 діб у холодильнику (+2 – (+10)°С).

3. Підготовка стандартного та досліджуваних зразків: перед дослідженням стандарт та сироватки розводять ФСБ в 200 разів (5 мкл в 1 мл).

4. Підготовка робочих розчинів кон'югату: анти А-ПХ - 20 мкл кон'югату розводять у 5 мл ФСБ; анти М-ПХ - 100 мкл кон'югату розчиняють у 5 мл ФСБ; анти G-ПХ – 50 мкл кон'югату розводять у 5 мл ФСБ (ПХ – пероксидаза хрину).

При постановці реакції тільки на частині планшету кількість розчину кон'югату зменшується пропорційно. Робочий розчин кон'югату готують безпосередньо перед використанням!

5. Підготовка субстратної суміші: до 9 мл дистильованої води додають 1 мл цитратно-фосфатного буферу та 1 мл розчину субстрату. При постановці реакції тільки на частині планшету кількість субстратної суміші зменшується пропорційно. Робочий розчин субстратної суміші готують безпосередньо перед використанням!

Проведення дослідження:

1. Внести в лунки по 100 мкл розчину ФСБ (холосте випробування), стандартного та досліджуваних зразків в 2-х повторях.
2. Внести по 100 мкл відповідних кон'югатів.
3. Інкубувати стрипи 60 хв. при кімнатній температурі, періодично струшуючи або на шейкері.
4. Промити планшет 4-5 разів ФСБ, додаючи в лунки по 250 мкл розчину.
5. Внести по 100 мкл субстратної суміші.
6. Інкубувати в захищеному від світла місці 15-20 хвилин в залежності від ступеню розвитку окрасу.
7. Внести по 100 мкл зупиняючого розчину.
8. Не більше як через 5 хвилин виміряти оптичну щільність на аналізаторі імуноферментному при довжині хвилі 450 нм.

Оцінка результатів дослідження. Вимірюють оптичну щільність (ОЩ) в усіх лунках і проводять розрахунки, використовуючи зворотно-пропорційну залежність:

$$C_x = \frac{ОЩ_{ст} \times C_{ст}}{ОЩ_x},$$

де ОЩ_{ст} – оптична щільність стандартного зразку, С_{ст} – концентрація імуноглобуліну в ньому, ОЩ_х – оптична щільність досліджуваного зразку, С_х – концентрація імуноглобуліну в досліджуваному зразку.

Вміст імуноглобулінів в стандартному зразку: IgA - 2,31 г/л, IgM - 1,29 г/л, IgG - 11,49 г/л.

Очікувані коливання ОЩ стандартного зразку для Ig A не нижче 0,3 оптичних одиниць (ОО), Ig M не нижче 0,3 ОО, Ig G не нижче 0,3 ОО.

Нормальні показники. Ґрунтуючись на результатах досліджень, проведених лабораторіями, рекомендуємо користатися нормами, приведеними нижче. Концентрація імуноглобулінів в нормі:

Ig A - 1,25 – 2,5 г/л, Ig M - 0,65 - 2 г/л, Ig G - 7,5 - 18 г/л.

Вимоги безпеки: 1. Набор призначений тільки для діагностики *in vitro*. Категорично забороняється піпетування ротом. 2. Засобами індивідуального захисту при роботі з наборами є марлеві пов'язки та гумові рукавички. Знезараження сироваток проводити згідно з наказом МОЗ СРСР №408 від 29.12.89 р. «О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в стране».

Умови транспортування та зберігання: 1 Набори транспортують всіма видами закритого транспорту при температурі від +2 до +10°C. Допускається транспортування при температурі до +37°C не більше 72 годин. 2 Набори повинні зберігатися при температурі від +2 до +10°C. Не допускається замороження!

Гарантійний термін зберігання становить 6 місяців від дня виготовлення набору. Після закінчення терміну зберігання набори підлягають повторному контролю якості.

Термін придатності стрипів після розкриття пакету становить 1 місяць при температурі +2 – (+10)°C. Невикористані стрипи зберігають у щільно закритому пакеті. Перед постановкою дослідження набір витримують при кімнатній температурі протягом 30 хв.

Кількісне визначення імуноглобулінів методом радіальної імунодифузії по Манчіні. Принцип методу. Визначення IgA, IgM, IgG методом радіальної імунодифузії в гелі агарози по Mancini et al засновано на тому, що зразки досліджуваних сироваток вміщують у лунки агару, який містить антитіла до Ig одного з класів IgA, IgM, IgG у відомій концентрації. Імуноглобуліни, дифундуючи з лунок в агар, при взаємодії з відповідними антитілами будуть утворювати кільця преципітації, розмір яких знаходиться в тісній залежності від вмісту в сироватці обстежуваного Ig того чи іншого класу.

Матеріали і устаткування: 1. Скляні пластини 9x12 см 2. П-образна рамка 120x90x8 мм для полегшення заливки скла агаром. 3. Водяна баня на 50-60°C. 4. Пастерівські піпетки з відтягнутим кінцем. 5. Волога камера. 6. Вимірник. 7. Калібрувальна лінійка. 8. Комерційні набори для визначення концентрації імуноглобулінів. 9. 0,2 М вероналовий буфер. 10. Реактив для забарвлення преципітату. 11. Пробійник круглий діаметром 1.5-2.0 мм для вирізання лунок в гелі агарози.

Опис методу. Приготування вероналового буферу: 1,84 г вероналу і 0,34 г їдкого натру розчиняють в 200 мл дистильованої води.

Приготування гелю агарози: агарозу з набору для визначення імуноглобулінів в сироватці крові у кількості 3,6 г висипають в 200 мл вероналового буферу, підігрітого до температури 50-60°C, після чого кип'ятять впродовж 10-15 хв. на водяній бані до повного розплавлення агару і отримання прозорого гелю. Розплавлений агар фільтрують через вату і розливають по 21 мл в підігріті скляні циліндри, які закривають пробками і поміщають на водяну баню з температурою 56-58°C. Ампулу моноспецифічної сироватки з робочим титром 1:20-1:30 розводять в 1 мл

вероналового буфера, виливають у відповідний циліндр, перемішують і 10-15 хв. витримують на водяній бані.

Скляні пластини розміром 9x12 см протирають ефіром, на склі поміщають обмежувальну рамку (за відсутності рамки краю можна обробити парафіном). Підготовлені таким чином пластини підігрівають і поміщають на строго горизонтальну поверхню. На середину пластини з циліндра швидко виливають розплавлений агар, що містить моноспецифічну сироватку. Гель за допомогою скляної палички швидко і рівномірно розподіляють по усій поверхні стекла, бульбашки повітря ретельно видаляють. Пластину з гелем залишають на горизонтальній поверхні до повного затвердіння агару.

За допомогою круглого штампку по трафарету в гелі вирізують лунки. Відстань від краю скла до лунок і між лунками повинно бути не менше 10 мм. На одному склі розміром 9x12 см можна розмістити до 48 лунок. Агар з лунок видаляють пастерівською піпеткою, сполученою з вакуумним або водоструминним насосом. Підготовлені пластини при необхідності можна зберігати у вологій камері при температурі 4°C.

Досліджувану сироватку за допомогою пастерівської піпетки з тонко відтягнутим кінцем вносять в лунки до зникнення увігнутого меніска. Кожну сироватку вносять в агарові лунки, що містять ту або іншу моноспецифічну сироватку. У 4 лунки агарової пластини вносять цілісну і розведену в 2, 4, 8 разів стандартну (еталонну) сироватку з відомим змістом імуноглобулінів усіх класів. Ампула із стандартною сироваткою входить в кожен набір моноспецифічних сироваток. Після внесення досліджуваних сироваток пластини поміщають у вологу камеру, в якості якої можна використовувати ексікатор з наливою на дно водою або інший відповідний посуд з кришкою і інкубують впродовж 24 годин (для визначення IgA і IgG) або 48 годин (для визначення IgM і IgD).

Після інкубації пластини витягають з вологої камери і забарвлюють відповідним барвником: бромфеноловим синім (склад фарби: бромфеноловий синій 0.5 г, свинець оцтовокислий 4% водною розчин - 10 мл, оцтова кислота крижана 20 мл, вода дистильована до 1 л), амідом чорний 10 В (склад фарби: 1% амідом чорного в 7% водному розчині оцтової кислоти).

Облік результатів. Для оцінки результатів реакції вимірюють діаметр кілець преципітації, що утворилися навкруги лунок. Потім на напівлогарифмічному папері наносять на осі абсцис діаметри кілець стандартної сироватки, а по осі ординат - відому концентрацію кожного класу іму-

ноглобулінів в г/л і будують калібрувальний графік, за допомогою якого обчислюють вміст імуноглобулінів в кожній досліджуваній сироватці.

У нормі в сироватці міститься 0,65-1,65 г/л IgM; 7,50-15,45 г/л IgG; 1,25-2,5 г/л IgA. У таблиці 13 і 14 приведені норми показників для цього методу.

Таблиця 13

Концентрація імуноглобулінів дорослої людини
в сироватці крові в нормі

Імуноглобулін	Діапазон коливань концентрації
IgG, г/л	8-20
IgA, г/л	0,9-4,5
IgM, г/л	0,6-2,5

Таблиця 14

Концентрація імуноглобулінів в сироватці крові
дітей у віці до 14 років

Вік	IgG, г/л	IgA, г/л	IgM, г/л
Новонароджені	7,5-15,0	<0,06	0,11-0,35
1-3 міс	2,7-7,8	0,06-0,58	0,12-0,87
4-6 міс	1,9-8,6	0,1-0,96	0,25-1,2
7-12 міс	3,5-11,8	0,36-1,65	0,36-1,04
1-2 роки	5,2-10,8	0,36-1,65	0,72-1,6
3-6 років	6,5-14,1	0,83-2,17	0,55-2,1
7-9 років	7,6-13,3	1,08-2,0	0,55-1,6
9-13 років	7,7-15,1	1,08-3,25	0,7-1,5

Клінічне значення. Імуноглобуліни є продуктами секреції В-клітин на кінцевій стадії їх диференціювання, тобто плазматичних клітин. Рівень сироваткових Ig відображує функціональний стан В-клітинної ланки імунної системи у відповідь на стимуляцію організму антигенними подразниками. Підвищення рівня характерне для гострих та хронічних запальних процесів, аутоімунних захворювань та ін. Дефекти, пов'язані з порушенням метаболізму імуноглобулінів, спостерігаються при багатьох захворюваннях. Зниження рівня імуноглобулінів свідчить про недостатність гуморальної ланки імунітету, порушення їх синтезу або посилення катаболізму, адсорбція на імунних комплексах.

Підвищення концентрації IgA спостерігається при: гострій та хронічній бактеріальній, грибковій, паразитарній інфекції, хронічних захворюваннях печінки, цирозі, ревматоїдному артриті, СЧВ, хронічному лімфолейкозі, мієломній хворобі, моноклональній гамопатії, хворобі Вальден-стрема, ендотеліомі, остеосаркомі, кандидозі, муковісцидозі, захворюваннях дихальних шляхів.

Зменшення концентрації IgA спостерігається при: фізіологічній гіпоагамаглобулінемії у дітей (у віці 3 - 5 міс.), вродженій гіпоагамаглобулінемії або агамаглобулінемії, новоутвореннях імунної системи, лікуванні цитостатиками і імунодепресантами, станах після видалення селезінки, кишкових та ниркових синдромах втрати білку, гострих вірусних, хронічних бактеріальних інфекціях.

Підвищення концентрації IgM спостерігається при: гострих та хронічних бактеріальних, грибкових, паразитарних інфекціях, гострих вірусних гепатитах, цирозі, ревматоїдному артриті, СЧВ, гострому та хронічному лімфолейкозі, мієломній хворобі, макроглобулінемії Вальден-стрема, ендотеліомі, остеосаркомі, кандидозі, муковісцидозі, захворюваннях дихальних шляхів.

Зменшення концентрації IgM спостерігається при: фізіологічній гіпоагамаглобулінемії у дітей (у віці 3 - 5 міс.), вродженій гіпоагамаглобулінемії або агамаглобулінемії, новоутвореннях імунної системи, лікуванні цитостатиками і імунодепресантами, опроміненні іонізуючою радіацією, станах після видалення селезінки, кишкових та ниркових синдромах втрати білку, хронічній вірусній інфекції, недостатності гуморальної ланки імунітету.

Підвищення концентрації IgG спостерігається при: гострих та хронічних бактеріальних, грибкових, паразитарних інфекціях, гострих та хронічних захворюваннях печінки, цирозі, вірусному гепатиті, аутоімунних захворюваннях, ревматоїдному артриті, СЧВ, саркоїдозі, муковісцидозі, хронічному лімфолейкозі, мієломній хворобі, інфекційному мононуклеозі, моноклональній гамопатії, хворобі Вальден-стрема, реконвалесценції первинної бактеріальної інфекції, при гострому періоді повторної інфекції, СНІД.

Зменшення концентрації IgG спостерігається при: фізіологічній гіпоагамаглобулінемії у дітей (у віці 3 - 5 міс.), вродженій гіпоагамаглобулінемії або агамаглобулінемії, новоутворенні імунної системи, лікуванні цитостатиками і імунодепресантами, станах після видалення селезінки, кишкових та ниркових синдромах втрати білку, при хронічній вірусній інфекції, гемоглобінопатії.

Визначення загального IgE в сироватці крові імуноферментним методом. *Принцип визначення.* У наданій тест-системі використовується принцип двосайтового (сендвіч) імуноферментного аналізу. У лунки мікропланшета, на поверхні якого адсорбовані специфічні анти-IgE-епітон-антитіла, вносять досліджуваний зразок. Антиген з зразка зв'язується з антитілами на поверхні лунки. Незв'язаний матеріал видаляється відмивкою. У лунку вносять інші антитіла проти іншого епітопу IgE, мічені пероксидазою. Після повторної відмивки активність ферменту, зв'язаного на поверхні лунки мікропланшета, проявляється і вимірюється додаванням хромоген-субстратної суміші, стоп-розчину та фотометрією при 450 нм. Інтенсивність кольорової реакції прямо пропорційна кількості антигену у зразку.

Склад набору: 1. Стрипи для визначення загального IgE імуноферментним методом (Заг. IgE ІФА), 8х12 лунок (1 шт.); 2. ІФА буфер синій, 6 мл (1 фл.); 3. Набір калібраторів та контролів, по 0.5 мл (всього калібраторів: 0, 50, 200, 500, 1000 МОд/мл; та 1 контрольний зразок); 4. Концентрат відмиваючого розчину, 22 мл (1 фл.); кон'югат, 11 мл (1фл.); 5. Розчин субстрату, 11 мл (1 фл.); 6. Зупиняючий розчин, 11 мл (1 фл.).

Важливі зауваження по збереженню реагентів і виконанню тесту:

1. Не змішуйте і не використовуйте в одній постановці реагенти різних серій.
2. Після використання реагенту негайно закривайте кришку флакона чи пробірки. Увага: закривайте кожен флакон своєю кришкою.
3. Усі компоненти набору повинні зберігатися в холодильнику (+2-+10° С). Не заморожуйте набір.
4. Після розкриття пакету ретельно заклейте лунки, що залишилися, стрічкою для заклеювання, щоб запобігти впливу вологи під час зберігання.
5. Під час всіх інкубацій необхідно заклеювати планшет клейкою стрічкою. Не допускайте пересихання лунок мікропланшета між стадіями постановки.
6. Усі проби і стандарти бажано ставити в двох паралелях (повторах).
7. Досліджувані сироватки повинні бути ретельно відцентрифуговані. Не використовуйте мутні, хильозні та гемолітичні зразки.
8. Якщо аналіз виробляється не в день узяття крові, сироватку варто зберігати при -20°С. Повторне заморожування-відтавання не допускається.
9. Відмивання мікропланшета може проводитися як вручну, так

і з використанням автоматичних пристроїв. Вносити по 250 мкл відмиваючого розчину в лунки при кожному відмиванні. Затримка при відмиванні («замочування») не потрібна. Після закінчення ручного відмивання різко перегорніть мікропланшет на фільтрувальний папір для видалення залишків буфера.

10. Вимірюйте оптичну щільність протягом не більш 15 хвилин після зупинки реакції із субстратом

Підготовка реагентів

1. Усі реагенти, включаючи необхідне число стрипів, перед використанням повинні бути доведені до кімнатної температури (+20-(+25)°C).

2. Приготуйте відмиваючий розчин: для цього концентрат, розбавте 10-кратним об'ємом дистильованої води в чистому посуді. Отриманий розчин стабільний протягом 5-х діб при кімнатній температурі чи 30 діб у холодильнику (+2 -(+10)°C).

Проведення аналізу:

1. Помістіть у рамку потрібну кількість стрипів - зразки в 2 повторах та 12 лунок для калібраторів та контрольних зразків.

2. Внесіть у лунки по 50 мкл синього ІФА буфера.

3. Внесіть у лунки по 50 мкл калібратора або досліджуваного зразка.

4. Інкубуйте 30 хвилин при температурі 37°C .

5. Відмийте стрипи 3 рази відмиваючим розчином.

6. Внесіть у лунки по 100 мкл розчину кон'югата.

7. Інкубуйте 30 хвилин при температурі 37°C.

8. Відмийте стрипи 5 разів відмиваючим розчином.

9. Внесіть у лунки 100 мкл розчину субстрата.

10. Інкубуйте 15 хвилин при температурі 20-25°C.

11. Внесіть у лунки 100 мкл зупиняючого розчину.

12. Визначте оптичну щільність у лунках на фотометрі при довжині хвилі 450 нм. Бланк фотометра виставляйте проти нульового калібратора

Нормальні величини: ґрунтуючись на результатах досліджень, проведених лабораторіями, рекомендуємо користатися нормами, приведеними нижче (табл. 15). Разом з тим, відповідно до правил GLP (Гарної лабораторної практики), кожна лабораторія повинна сама визначити для себе параметри норми, характерні для обстежуваної популяції.

Таблиця 15

Одиниці виміру загального IgE в сироватці
крові в залежності від віку

Стать, вік	Одиниці, МО/мл		Додаткові одиниці, пг/мл	
	Нижня межа	Верхня межа	Нижня межа	Верхня межа
< 6 місяців		12,0		25,8
6-12 місяців		30,0		64,5
1-3 років		45,0		96,8
4-6 років		70,0		150,5
7-9 років		90,0		193,5
10-15 років		120,0		258,0
>15 років	15,0	130,0	32,3	279,5

Перехід в додаткові одиниці 1 МО/мл = 2,15 пг/мл

Приклад калібровочної кривої (вісь Х – конц. МО/мл; вісь У – ОЩ)
(рис. 5).

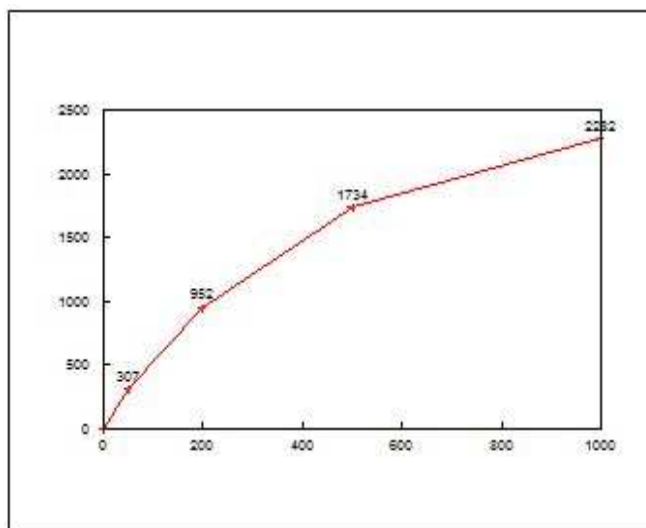


Рис. 5. Калібровочна крива для виміру вмісту загального IgE в сироватці крові

Примітка: вісь Х – конц. МО/мл; вісь У – ОЩ.

Очікувані коливання контрольного зразка: 97 - 125 МО/мл.

Вимоги безпеки: дивись вище.

Умови транспортування: дивись вище.

Гарантії виробника: дивись вище.

Клінічне значення. Основна біологічна роль IgE - здатність зв'язуватися з поверхнею тучних клітин і базофілів людини. IgE бере участь в алергійних реакціях I (негайного) типу та у захисному протигельмінтному імунитеті, що обумовлено існуванням перехресного зв'язування між IgE і антигеном гельмінтів. Останній проникає через мембрану слизової і розміщується на тучних клітинах, викликаючи їх дегрануляцію. Медіатори запалення підвищують проникність капілярів і слизової, у результаті чого IgE і лейкоцити виходять із кровотоку. До гельмінтів покритим IgE приєднуються еозинофіли, що викидають зміст своїх гранул і таким засобом вбивають гельмінти. Показання до визначення загального IgE: atopічні хвороби, алергійний риніт, atopічна бронхіальна астма, atopічний дерматит, алергійна гастроентеропатія, анафілактичні хвороби, системна анафілаксія, кропивниця - ангіоневротичний набряк, алергійний бронхопульмональний аспергільоз, гельмінтози, гіпер-IgE синдром (синдром Джо́ба), селективний IgE дефіцит, тимусна аплазія (синдром Ді-Джорджі), IgE-мієлома, реакція "трансплантат проти хазяїна" і ін.

Визначення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові. Процеси аутоSENSIBILІЗАЦІЇ супроводжуються накопиченням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), у зв'язку з чим визначення їх змісту є важливим етапом оцінки імунного статусу.

Матеріали та обладнання: 1. Сироватка крові (досліджувана). 2. Буфер боратний. 3. Поліетиленгліколь (мол. М. 6000). 4. Пробірки. 5. Центрифуга високошвидкісна типу Т-24. 6. Спектрофотометр.

Опис методу. Приготування 0,1 М боратного буфера: 3,410 г борної кислоти і 4,275 г тетраборату натрію змішують, переносять в мірну колбу і доводять до 1 л дистильованою водою, рН 8,4.

Сироватку крові в обсязі 200 мкл змішують з 5 мл 0,1 М боратного буфера. 4 мл суміші доливають до 4 мл 7% розчину поліетиленгліколю, приготовленого на 0,1 М боратному буферному розчині. Пробу інкубують 18-20 год. при температурі +4°C. Після інкубації суміш центрифугують при 2000 об/хв. протягом 10 хв. Надосадову рідину видаляють, препарат двічі відмивають 7% розчином поліетиленгліколю на 0,1 М боратному буфері і розчиняють в 5 мл 0,1 N розчину їдкого натра.

Облік результатів. Рівень циркулюючих імунних комплексів визначають за допомогою спектрофотометра при довжині хвилі 280 нм і виражають в одиницях оптичної щільності.

Оскільки в даний час багато лабораторій оснащені стриповими фотометрами, можлива постановка даної реакції мікрометодом. Для цього досліджувану сироватку розводять боратний буфером в 3 рази. Розведення сироватки виконують наступним чином. У лунку планшета для імунологічних реакцій вносять 0,05 мл сироватки крові і 0,1 мл буфера. В паралельні лунки другого планшета вносять в першу - 0,25 мл буфера, у другу - 0,25 мл розчину поліетиленгліколю. Потім в обидві лунки цього планшета вносять по 0,05 мл розведеної сироватки з першого планшета. Планшет витримують 1:00 при кімнатній температурі. На вертикальному фотометрі з використанням світлофільтра 450 нм визначають екстинції. Обчислюють різницю показників сироватки крові з поліетиленгліколем і сироватки з буфером і множать на 100, що і є величиною ЦІК, вираженої в одиницях оптичної щільності.

Вміст ЦІК у сироватці в нормі - 30-90 МО/мл.

Клінічне значення. ЦІК - комплекси, що складаються з антигену, антитіл і пов'язаних з ними компонентів комплементу C3, C4, Clq. У нормі імунні комплекси, що утворилися в кровотоці, фагоцитуються і руйнуються як фагоцитами, так і печінкою. Однак при збільшенні їх розміру (при надлишку антигену і наявності в їх структурі IgM, Clq-компонента комплементу) комплекси можуть відкладатися в периваскулярному просторі і кірковому шарі нирок, викликаючи активацію комплементу і запальних процесів. Патологічні реакції на імунні комплекси можуть бути обумовлені підвищенням швидкості їх утворення над швидкістю елімінації, дефіцитом одного або декількох компонентів комплементу або функціональними дефектами фагоцитарної системи. Визначення рівня імунних комплексів в сироватці крові має важливе значення в діагностиці гострих запальних процесів і алергічних реакцій 3-го типу, при яких рівень ЦІК підвищується, а також в оцінці ефективності проведеного лікування. Підвищення рівня ЦІК в крові характерно для:

- гострих бактеріальних, грибкових, паразитарних і вірусних інфекцій;
- аутоімунного захворювання, колагенозів, ревматизму, гломерулонефриту, алергічних альвеолітів, васкулітів, феномена Артюса;
- імунокомплексних захворювань, сироваткової хвороби;
- алергічних реакцій 3-го типу.

Визначення гемолітичної активності комплементу. Уніфікований метод визначення гемолітичної активності комплементу по 50% гемолізу.

Принцип методу. Активність системи комплементу - гемолітична здатність сироватки крові людини лізувати еритроцити тварин. Комплемент, що міститься в досліджуваній сироватці, викликає гемоліз сенсibilізованих еритроцитів барана в присутності сироватки кролика, імунізованого баранячими еритроцитами (гемолітична сироватка).

Активність комплементу виражають в гемолітичних одиницях. За одну 50% гемолітичну одиницю комплементу (CH50) приймають таку його кількість, яка викликає гемоліз 50% 0,5 мл стандартної суспензії сенсibilізованих еритроцитів барана при 37°C за 45 хв.

Спочатку гемолітична активність комплементу визначалася мінімальною кількістю сироватки, яка здатна викликати лізис 100% певної кількості еритроцитів барана. Проте вивчення літичної активності комплементу в залежності від його кількості виявило сигмоїдальний характер кривої кореляції, причому повний гемоліз настає в широкій зоні верхньої частини кривої, тому гемолітичну активність комплементу виражають в CH50 - одиницях оцінки загальної (сумарної) функціональної активності ранніх (C1, C4, C2) і термінальних (C3-C9) компонентів системи комплементу, активованої за класичним шляхом.

В нормі 1CH50 становить 50-70 CH50/мл.

Реактиви: 1. Гемолітична сироватка (гемолізини). Випускаються стандартні серії препарату в ампулах з титром гемолітичної сироватки, зазначеним на етикетці. Такі сироватки мають тривалий термін придатності при зберіганні при температурі 2-8 ° С. 2. Еритроцити барана. 3. Веронал-медіналовий буфер. Склад буфера (в грамах): 85 NaCl, 5,75 - веронал; 3,75 - мединал; 0,22 - CaCl₂·2H₂O, 1 - Mg₅Cl₂·6H₂O, pH 7,3-7,8 (5,75 г веронала розчиняють в 500 мл гарячої дистильованої води, суміш охолоджують до +20°C, додають інші компоненти і доводять дистильованою водою до об'єму 2 л. Буфер зберігають при температурі 3-5°C).

Хід визначення

Підготовчий етап:

1. Приготування буфера - в день постановки методики до однієї частини буферного розчину додати 4 частини дистильованої води. Розведений буферний розчин придатний протягом 12 год.

2. Обробка досліджуваної сироватки хворого - кров хворого, узятую з вени в кількості 2-3 мл, залишають на 2 год. при кімнатній температурі, потім центрифугують 10-15 хв. при 1500 об/хв. Сироватку обережно виділяють і дослідження проводять в той же день.

Приготування гемолітичної системи. Гемолітична система - це суміш рівних обсягів розведеної до триразового титру гемолітичної сироватки і 3% суспензії еритроцитів барана від обсягу щільного осаду (100 мл 3% суспензії і 100 мл розведеної гемолітичної сироватки: 0,1 мл гемолітичної сироватки і 99,9 мл ізотонічного розчину хлориду натрію).

Приготування 3% суспензії еритроцитів барана: дефібриновану кров барана відмивають 3 рази 5-10-кратними обсягами ізотонічного розчину хлориду натрію, який після третього відмивання еритроцитарної суспензії повинен бути безбарвним. З щільного осаду еритроцитів готують 3% (за об'ємом) суспензію еритроцитів барана у фізіологічному розчині.

Стандартизація суспензії еритроцитів барана. Стандартизацію суспензії еритроцитів барана здійснюють методом фотоколориметрування. Для фотоколориметрування застосовують зелений світлофільтр. 1 мл 3% суспензії відмитих еритроцитів барана додають в пробірку до 9 мл дистильованої води, отриману лізовану кров вливають в 10-мл кювету, в інші дві кювети (такого ж об'єму) наливають розчин (суміш з 1 мл ізотонічного розчину і 9 мл дистильованої води).

У лівий кюветоутримувач ставлять кювету з розчинником, в правий - кювету з лізованою кров'ю. Певної концентрації еритроцитів барана відповідає певний показник шкали оптичної щільності. Якщо 3% завись еритроцитів барана приготовлена правильно, то шкала оптичної щільності лізата еритроцитів показує 0,4.

Якщо показник оптичної щільності менше 0,4, то до приготовленої суспензії еритроцитів барана слід додати відповідну за графіком кількість еритроцитів. Якщо ж показник оптичної щільності вище 0,4, то до приготовленої суспензії еритроцитів барана слід додати відповідну кількість ізотонічного розчину хлориду натрію (рис. 6).

Після приготування 3% суспензії еритроцитів барана готують гемолітичну сироватку.

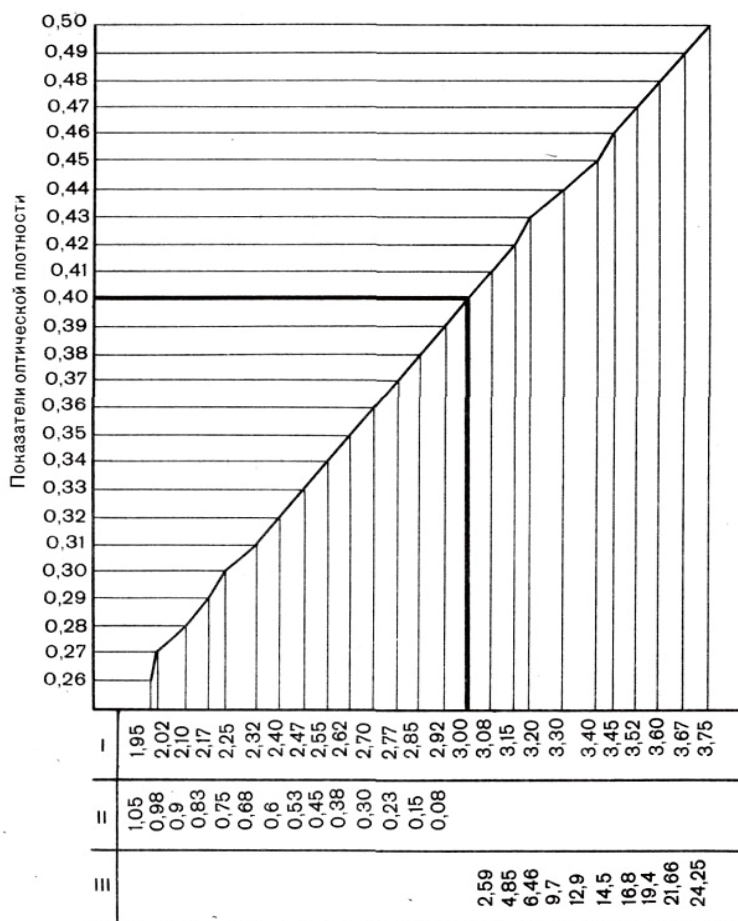


Рис. 6. Крива стандартизації суспензії еритроцитів барана за даними фотоколориметрії [30]

Примітка: Кювета 10 мл. Світлофільтр зелений. I - суспензія еритроцитів барана (%), II - еритроцити барана (мл), які потрібно додати до 100 мл суспензії, щоб отримати 3% завись, III - ізотонічний розчин хлориду натрію (мл), який потрібно додати до 100 мл суспензії, щоб отримати 3% завись.

Розведення гемолітичної сироватки. Перед дослідом ампулу розкривають, ліофільний препарат, що міститься в ній, розводять стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію згідно інструкції. Гемолітичну сироватку беруть в розведенні, яке в 3 рази перевищує її вихідну концентрацію. Так, якщо титр гемолітичної сироватки дорівнює 1:1200,

готують розведення 1:400. Виходячи з необхідного, для постановки реакції обсягу гемолітичної системи відмірюють потрібну кількість гемолітичної сироватки.

Після цього ампулу запаюють і залишок гемолітичної сироватки зберігають до наступного досліду в холодильнику при 4-8°C. Тільки після приготування 3% суспензії еритроцитів барана і розведення по титру гемолітичної сироватки можна приступити до приготування гемолітичної системи.

Сенсибілізація еритроцитів барана. До 1 обсягу суспензії еритроцитів барана додають рівний об'єм розведеної гемолітичної сироватки, що містить 4 гемолітичні одиниці (розведення гемолітичної сироватки 1:400). Змішування гемолітичної сироватки (0,1 мл і 99,9 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) з еритроцитами барана виконують швидко, причому гемолітичну сироватку домішують до суспензії еритроцитів, а не навпаки. Суміш витримують при температурі 37°C в термостаті 30 хв. для сенсибілізації еритроцитів. Під час інкубації суміш кілька разів струшують. Сенсибілізовані еритроцити повинні бути використані в той же день, до використання їх зберігають при 4°C. Сенсибілізовані еритроцити барана називаються гемолітичною системою, яку використовують для титрування комплементу в пробірці.

Титрування комплементу. Досліджувану сироватку, розведену 1:10 буферним розчином, розливають у 2 пробірки: 0,1 і 0,25 мл. Розлиту сироватку (1:10) доводять веронал-медіналовим буфером до обсягу 1,5 мл. Потім в кожную пробірку додають 1,5 мл стандартизованої гемолітичної системи.

Одночасно з дослідними пробірками ставлять контроль на відсутність гемолізу сенсибілізованих еритроцитів: 1,5 мл гемолітичної системи та 1,5 мл веронал-медіналового буфера. Пробірки струшують і поміщають в термостат при температурі 37°C на 45 хв. Після інкубації їх охолоджують при температурі 2-4°C протягом 18-19 год. На наступний день проводять фотокolorиметрування надосадової рідини з кожною пробіркой (проти ізотонічного розчину хлориду натрію або дистильованої води в контрольній кюветі). Для врахування ступеня гемолізу необхідно використовувати шкалу стандартних розведень лізованих еритроцитів по А. П. Коннікова, яку готують для кожної партії еритроцитів і гемолітичної сироватки (табл. 16).

Таблиця 16

Шкала стандартних розведень лізованих
еритроцитів по А. П. Коннікову

Розведення еритроцитів	№ пробірки					
	1	2	3	4	5	6
Гемологічна система розведення навіпл, мл	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7
Дистильована вода, мл	0,8	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3
Гемоліз, %	20	30	40	50	60	70

Для обчислення 50% одиниці гемолізу будують калібрувальну криву. Контролем служить оптична щільність пробірки № 4 зі шкали Коннікова, яка відповідає 50% гемолізу. На осі ординат відкладають величину оптичної щільності, виміряної при фотоколориметрії як контролю, так і досліджуваного матеріалу, і проводять горизонталь, паралельну осі абсцис, до перетину з перпендикулярами, встановленими на осі абсцис у крапках, відповідних 0,1 і 0,25 розведенням сироватки.

Приклад: пробірка зі шкали Коннікова № 4, що відображає 50% гемолізу, відповідає показаннями фотоелектроколориметра. Результати дослідження: фотоколориметрування першої пробірки, яка містить 0,1 мл сироватки, показує 0,07; другої пробірки, що містить 0,25 мл - 0,12. З'єднують ці дві точки і лінію з'єднання продовжують до перетину з лінією 50% гемолізу. З точки перетину опускають перпендикуляр на лінію абсцис, де відзначені свідчення розведення сироватки (наприклад 0,25).

Розрахунок ведуть за формулою: 0,25 мл (1:10)

$CH_{50} = 1 \text{ мл:}x$, де

$$X = 1/0,25 = 100/25 = 4 CH_{50}$$

У зв'язку з тим що 0,25 мл - це випробувана сироватка, розведена 1:10, результат треба помножити на 10, тобто. в 1 мл досліджуваної сироватки буде 40CH₅₀. В сироватках здорових донорів зазвичай міститься 20-40 гемолітичних одиниць комплекменту. Рівень комплекменту у жінок нижчий, ніж у чоловіків, у межах 10%.

Клінічне значення. У клінічній практиці зустрічаються захворювання як зі зниженою активністю комплекменту сироватки крові, так і випадки підвищення його активності (табл. 17).

Таблиця 17

Захворювання, для яких характерна зміна змісту комплементу

Зниження	Підвищення
СЧВ з ураженням нирок	Обструктивна жовтянка
Гострий гломерулонефрит	Тиреоїдит Хашимото
Сироваткова хвороба	Гостра ревматична лихоманка
Імунокомплексні захворювання	Ревматоїдний артрит
Цироз печінки	Вузликовий периартеріт
Комбіновані імунодефіцити	Дерматоміозит
Септичний ендокардит	Гострий інфаркт міокарда
	Виразковий коліт
Рецидивуючі ангіоневротичні набряки	Тифозна лихоманка
	Синдром Рейтера
Пароксизмальна холодова гемоглобінурія	Діабет I типу
Міастенія Гравіс	Подагра
Вірусний гепатит з ураженням суглобів	
Змішана кріоглобулінемія	
Лімфома	

Збільшення загальної кількості комплементу відбувається при: обструктивній жовтяниці, тиреоїдиті Хашимото, гострій ревматичній лихоманці, вузликовому поліартеріїті, дерматоміозиті, гострому інфаркті міокарду, виразковому коліті, тифозній лихоманці, цукровому діабеті I типу, синдромі Рейтера, подагрі.

Зменшення загальної кількості комплементу відбувається при: СЧВ з ураженням нирок, гострому гломерулонефриті, сироватковій хворобі, імунокомплексних захворюваннях, цирозі печінки, комбінованих імунодефіцитах, септичному ендокардиті з гломерулонефритом, рецидивуючих ангіоневротичних набряках, пароксизмальній холодовій гемоглобінурії, міастенії Гравіс, вірусному гепатиті з ураженням суглобів, змішаній кріоглобулінемії, лімфомі.

Крім загальної гемолітичної активності комплементу, за допомогою радіальної імунодифузії по Манчіні визначають концентрацію окремих компонентів комплементу (частіше С3 та С4). Визначення С3 і С4 дозволяє встановити переважаючий шлях активації комплементу. С4 витрачається лише при активації за класичним шляхом. С3 бере участь як у класичному, так і в альтернативному шляху активації, проте при активації за альтернативним шляхом рівень С3 знижується значніше.

Вивчення синтезу цитокінів на рівні окремих клітин

Імуноцитохімія. Ідея локалізації антигенів в тканинах за допомогою антитіл вперше була реалізована на початку 40-х років. Згодом імуноцитохімічні методи стали широко застосовуватися в молекулярній клінічній діагностиці, а з середини 70-х рр., після відкриття моноклональних антитіл, їх роль ще більше зростає.

Імуноцитохімічні (ІЦХ) методи дозволяють локалізувати та ідентифікувати клітинні компоненти (в нашому випадку цитокіни), ґрунтуючись на їх зв'язуванні з антитілами. Місце зв'язування визначають за допомогою мічених антитіл або методом вторинного мічення.

Препарати для ІЦХ можуть бути трьох типів:

а) відбитки;

б) мазки, отримані відповідними цитологічними або гематологічними методами;

в) препарати, отримані центрифугуванням клітинних суспензій. Останній метод кращий, коли в розпорядженні дослідника є біологічні рідини з невеликою кількістю клітин.

Роблять зрізи тканин і інкубують їх у розчині з антитілами до антигену інтересу (цитокіну). Антитіло часто пов'язано з флуоресцентним барвником, так що можна побачити локалізацію антигену. Коли антитіло знаходить антиген і формує з ним комплекс, вільні антитіла відмивають, і флуоресцентний барвник залишається в місцях локалізації антигену. Використовуючи спектрофотометр або флуоресцентний мікроскоп, можна з'ясувати локалізацію флуоресцентного барвника і, отже, визначити, де всередині клітини знаходиться антиген.

Причини широкого застосування ІЦХ очевидні: широкий вибір якісних реагентів, простота реалізації та навчання персоналу навичкам обліку результатів, а при світловій мікроскопії - можливість зіставлення з морфологією, зберігання і транспортування препаратів, відсутність необхідності в вузькоспеціальному обладнанні. Негативними моментами є суб'єктивність візуальної оцінки, труднощі організації контролю якості, неможливість врахування великої кількості клітин і, як наслідок, імовірність неадекватної оцінки малоклітинних популяцій.

ELISpot. Метод ELISpot (Enzyme-Linked ImmunoSpot) є високочутливою модифікацією методу ІФА, що дозволяє кількісно визначати клітини, що секретують певний цитокін. Висока чутливість методу ELISpot визначається тим, що продукт в момент аналізу знаходиться на поверхні

секретуючої клітини, будучи пов'язаним з її рецепторами. Крім того, стимуляція продукції цитокіну відбувається *in vitro* безпосередньо перед детекцією. В результаті метод ELISpot дозволяє виявляти 1 клітину, що секретувала цитокін з 100000, що в 20 - 200 разів точніше стандартного ІФА.

Схема методу ELISpot:

1. Цитокін-специфічні антитіла мобілізують на дні PVDF мікропланшет.
2. Блокують незв'язані сайти за допомогою протеїну.
3. Додаються клітини без активатора чи з ним. Протягом інкубації клітини активуються і починають виробляти і секретувати цитокіни, які специфічно зв'язуються з первинними антитілами.
4. Відмивають клітини.
5. Додають вторинні антитіла, які або кон'юговані з ферментом або біотинізовані з ним.
6. При використанні біотину додатково додається кон'югат.
7. Додається субстрат, в результаті з'являється забарвлена пляма в місці локалізації клітини, яка секретує цитокін.
8. В результаті підрахунку числа плям с допомогою ELISpot Reader AID в досліджуваних зразках і контролях (без активатора) визначають кількість клітин, що продукують певний цитокін.

Цитофлюориметрія. Це провідний метод у клінічній імунології. Він може бути використаний для оцінки внутрішньоклітинної продукції цитокінів різними клітинними популяціями.

Цитофлюориметрія дозволяє оцінити продукцію цитокіну на рівні однієї клітини за допомогою внутрішньоклітинного фарбування. Комбінація внутрішньоклітинного та поверхневого фарбування дає можливість максимально деталізувати інформацію про клітину-продуцента - приналежність до класу, підкласу, визначити її функціональну активність. Базальний рівень цитокінів у клітинах в стані спокою досить низький, тому попередньо проводять стимуляцію клітин *in vitro* в присутності індукторів продукції цитокінів та блокаторів внутрішньоклітинного транспорту (брефелдін А, моненсін). Потім фарбують поверхневі маркери, фіксують, пермеабілізують клітини і додають антитіла до внутрішньоклітинних маркерів. Далі клітини поміщають в контейнер для проб проточної цитометрії де вони під тиском впорскуються в центр швидкоплинного в тому ж напрямку потоку рідини через спеціально розроблений наконечник, в результаті чого швидкість руху клітин різко зростає і вони вибудовуються, утворюючи стовпчик, оточений оболонковою рідиною. Геометрія наконечника дозволяє створити умови ламі-

нарного потоку струменя зразка, в результаті чого не відбувається перемішування суспензії досліджуваних клітин з рідиною. Потрапляючи в подальшому в вимірювальну камеру приладу, клітини по черзі перетинаються променем лазера і збуджуються світлом певної довжини хвилі. У свою чергу, клітини посиляють світлові сигнали іншої довжини хвилі, які, проходячи через систему оптичних лінз, фільтрів, двоколірних дзеркал, реєструються фотоелектронним помножувачем, що перетворює ці світлові сигнали в електричні, оброблювані комп'ютером. Два або три флуоресцентних сигналу, кожен з яких повідомляє про реакцію одного моноклонального антитіла зі специфічно розпізнаваним антигеном можуть бути зібрані з клітин разом з сигналами переднього (FSC-forward scatter) і бічного світлорозсіювання (SSC-side scatter). Сигнали світлорозсіювання, що характеризують розмір клітини (FSC), а також цитоплазматичні та мембранні особливості (SSC) прив'язують флуоресцентний аналіз до певних популяцій клітин. Отримані дані можуть бути записані, проаналізовані і представлені у вигляді гістограм. При цьому у разі одновимірної гістограми на осі абсцис відкладається інтенсивність флуоресценції клітин, а по осі ординат число клітин з певною інтенсивністю флуоресценції. Підсумувавши отримані дані по всій популяції клітин зразка, можна провести точний кількісний популяційний і субпопуляційний аналізи.

Визначення концентрацій цитокінів в біологічних рідинах імуноферментним методом. Для аналізу моноклональних антитіл використовують імуноферментний твердофазний аналіз - ELISA (Enzyme-Linked immunosorbent Assay). Це метод виявлення формування імунокомплексів - антитіла з антигеном.

Послідовність виконання методу:

1. Перші моноклональні антитіла (МКАТ) попередньо іммобілізують на внутрішніх поверхнях осередків твердого планшета для ІФА.

2. У перші два вертикальні ряди осередків планшета вносять по 100 мкл стандартів: А - 0 пг/мл досліджуваного цитокіну, В - 50 пг/мл, С - 250 пг/мл, D - 500 пг/мл, Е - 1000 пг/мл, F - 2000 пг/мл цитокіну. В інші осередки вносили по 100 мкл зразків. Зразки та стандарти вносять в рекомендованих буферах. Планшет інкубують протягом 1,5 год при 18-20°C. Після інкубації розчин з осередків видаляють за допомогою піпетки. Потім осередки тричі промивають внесенням 300 мкл розчину для промивання. Залишки промивання видаляють за допомогою піпетки.

3. Другі МКАТ, мічені біотином, вносять по 100 мкл і інкубують зразки з ними протягом 1,5 годин при безперервному струшуванні при +18°C. Після інкубації розчин з осередків видаляють за допомогою піпетки. Осередки тричі промивають внесенням 300 мкл розчину для промивання в кожну з них. Залишки промивання видаляють.

4. Кон'югат стрептавідін-пероксидази, розведений 1:100 буфером, вносять в обсязі 100 мкл до осередку планшету і інкубують при +18°C і безперервному струшуванні протягом години. Після інкубації розчин з осередків видаляють. За 10-15 хв. до закінчення інкубації готують розчин тетраметілбензидіну. Осередки планшета, після видалення розчину, тричі промивають внесенням 300 мкл розчину для промивання і 3-5 разів дистильованою водою з подальшим видаленням її струшуванням планшету над раковиною. В результаті цих операцій формується «сендвіч», що складається з наступних шарів: фіксоване антитіло - зразок (цитокін), пов'язаний з ферментом антитіла.

5. Додають 200 мкл розчину тетраметілбензидіну. Інкубують протягом 20 хв. при кімнатній температурі в темряві. Зупиняють реакцію додаванням 50 мкл розчину 1Н сірчаної кислоти. Розщеплення субстрату ферментом призводить до зміни забарвлення першого. За зміною забарвлення субстрату дізнаються про присутність цитокіну, який був у зразку. Облік результатів, що визначають активність зв'язаної пероксидази, проводять з використанням автоматичного фотометра для мікропланшетів при довжині хвилі 492 нм, встановлюючи нульове поглинання по лунках зі стандартом без визначеного цитокіну в розчині. Кількісну оцінку результатів проводять методом побудови калібрувальної кривої, що відображає залежність оптичної щільності від концентрації антитіла. Чутливість методу при використанні вітчизняних тест-систем - 5 - 30 пг / мл.

Переваги імуноферментного методу: висока чутливість; можливість використання мінімальних обсягів досліджуваного матеріалу; стабільність при зберіганні всіх інгредієнтів, необхідних для проведення ІФА (до року і більше); простота проведення реакції; наявність як інструментального (в якісному і кількісному варіанті), так і візуального обліку; можливість автоматизації всіх етапів реакції; відносно низька вартість діагностичних наборів.

Вивчення експресії генів цитокінів. Цитокіни - сигнальні молекули імунної системи. Рівень експресії цих білків має важливе діагностичне значення для підбору імунокоригуючої терапії і прогнозу інтенсивності і спрямованості імунної відповіді. Для того щоб визначити, які цитокіни і в якій кількості синтезуються, широко застосовується метод ПЛР.

Полімеразна ланцюгова реакція - метод, що імітує природну реплікацію ДНК і дозволяє виявити кілька специфічних молекул ДНК в присутності мільйонів інших молекул. Метод заснований на багаторазовому виборчому копіюванні певної ділянки ДНК за допомогою ферментів в штучних умовах (*in vitro*). При цьому відбувається копіювання тільки тієї ділянки, яка задовольняє заданим умовам, і лише в тому випадку, якщо він присутній в досліджуваному зразку. За допомогою ПЛР ампліфікують відносно короткі ділянки ДНК. У звичайному ПЛР-процесі довжина копіюваних ДНК-ділянок становить не більше 3000 пар основ. За допомогою суміші різних полімераз, з використанням добавок і за певних умов довжина ПЛР-фрагменту може досягати 20-40 тисяч пар нуклеотидів.

Проведення в лабораторії ПЛР-аналізу відбувається в три етапи: 1) виділення ДНК; 2) ампліфікація ДНК-фрагментів; 3) детекція ДНК-продуктів ампліфікації.

Виділення ДНК - це початковий етап проведення ПЛР-діагностики, суть якого полягає в наступному: лікар бере у пацієнта матеріал для дослідження і піддає його спеціальній обробці. В процесі обробки відбувається розщеплення подвійної спіралі ДНК на окремі нитки. У матеріал пацієнта додається спеціальна рідина, що розчиняє органічні речовини, які заважають «чистоті» проведення реакції. Таким чином видаляються ліпіди, амінокислоти, пептиди, вуглеводи, білки і полісахариди. В результаті утворюється ДНК або РНК.

В основі ампліфікації ДНК і відповідно в основі всього принципу ПЛР-реакції лежить природний для всього живого процес добудовування ДНК-реплікації ДНК, який здійснюється шляхом подвоєння одиначної ланцюжка ДНК.

Почавши з одного-єдиного фрагмента ДНК, лікар-лаборант копіює його і збільшує кількість копій в режимі ланцюгової реакції: після першого циклу у вас вже є 2 фрагмента, після другого циклу - 4, після третього - 8, після четвертого - 16, потім 32, 64, 128, 256 ... З кожним циклом відбувається подвоєння числа копій і після двадцяти циклів рахунок вже йде на мільйони, а після тридцяти - на мільярди. Цикл триває лічені хвилини і зводиться до певної зміни температурного режиму в дуже невеликому хімічному реакторі. Тут в розчині в достатній кількості знаходяться всі потрібні компоненти синтезу, перш за все, нуклеотиди, а також проведені тонкі підготовчі хімічні операції для того, щоб з кожного готового відрізка ДНК відразу знімалася точна копія, потім з цієї копії - знову копія, в цьому і полягає розгалужена ланцюгова реакція.

Шляхом приєднання до ланцюга ДНК праймерів утворюються дві короткі, що складаються з двох ланцюгів ділянок ДНК, спіралі, які необхідні для синтезу майбутньої ДНК.

Синтез нового ланцюга відбувається шляхом добудовування кожної з двох ниток ДНК. Процес ампліфікації відбувається за допомогою специфічної ділянки - ДНК-полімерази, який називається лабораторним методом. Полімераза виступає в ролі каталізатора реакції і стежить за послідовним прикріпленням нуклеотидних підстав до зростаючого нового ланцюга ДНК.

Таким чином, ампліфікація ДНК являє собою багаторазове збільшення числа копій ДНК, які специфічні. Всі чисельні повторювані етапи ампліфікації відбуваються при різних температурах. Для проведення ПЛР-аналізу використовується спеціально програмоване обладнання - ПЛР-термостат або ампліфікатор, яке автоматично здійснює зміну температур. Ампліфікація проводиться за заданою програмою, що відповідає виду визначення інфекції. В залежності від програми і виду обумовленої інфекції процес автоматизованої ПЛР займає 2 - 3 год.

В процесі детекції продуктів ампліфікації проходить поділ отриманої суміші продуктів ампліфікації. До суміші додається спеціальні розчини, які наділяють фрагменти ДНК здатністю флюоресціювати - відбиватися оранжево-червоними смугами.

Аналіз поліморфізму генів цитокінів. Дослідження генів, які контролюють активність цитокінів, і є медіаторами запалення, - одна з важливих завдань у розкритті патогенетичних ланок ініціації та перебігу захворювань, виявлення на ранніх термінах схильності до захворювань. Знання їх ролі в патогенезі багатьох захворювань дозволяє, з одного боку, прогнозувати ризик розвитку патології або тяжкість її перебігу, з іншого - індивідуально підібрати специфічну терапію для конкретного пацієнта.

За експресією прозапальних цитокінів здійснюється постійний генетичний контроль. Розглянемо функціональний поліморфізм гена TNF- α . Ген TNF- α розташований на шостий хромосомі (6p21.3) в локусі, що кодує молекули головного комплексу гістосумісності першого (HLA-A, B, C) і другого класів (HLA-DP, DQ, DR). Розташування в середній частині генома визначає велику варіабельність локусу, зокрема, промоторна зона гена TNF- α включає вісім поліморфних ділянок з одиничними нуклеотидними замінами -1031T/C, -863C/A, -857C/T, -575G/A, -376G/A, -308G/A, -244G/A, -238G/A. Однак найбільш значимими для людини вважаються два. Це одиничні нуклеотидні заміни гуаніну на аденін в

положеннях: -308 (GRA) і -238 (GRA), які викликають зміни рівня продукції TNF- α , тобто є функціональними. Позиції -308 і -238 припадають на промотор, що позначається на можливості транскрипційних факторів зв'язуватися з цією частиною гена і, таким чином, впливати на швидкість транскрипції. Поліморфізм - 308 підвищує транскрипційну активність гена TNF- α і, відповідно, продукцію цитокіну. Найбільш активна транскрипція поліморфного гена TNF- α (-308*A) йде в макрофагах: в них вона в 5 разів вище, ніж транскрипція нормального гена -308*G. Враховуючи той факт, що макрофаги - основне джерело TNF- α , їх генетично обумовлена здатність до збільшеної продукції цього прозапального цитокіну може відбиватися на розвитку запальних та імунних реакцій організму.

Ще одною поліморфною ділянкою гена TNF- α , що впливає на продукцію цитокіну, є положення 238. Однак, в даному випадку заміна гуаніну на аденін веде не до підвищення, а до зниження продукції білка. Так, стимуляція клітин цільної крові ліпополісахаридом показала, що клітини з генотипом-238GA синтезують в 1,5 рази менше TNF- α , ніж клітини з генотипом-238GG.

При ревматоїдному артриті провідна роль у патогенезі належить прозапальним цитокінам - IL-1 β і TNF- α . При дослідженні було виявлено, що пацієнти, які мають генотип-308G/A гену TNF- α , мають важчий перебіг ревматоїдного артриту, ніж ті, що несуть G/G генотип. У пацієнтів з алелем G/A зазначалися більш ранній початок захворювання, вища активність, більша кількість ерозій. У той же час, в інших популяціях хворих розглянутий алельний варіант гену TNF- α не впливав на тяжкість і перебіг ревматоїдного артриту і не був асоційований з цим захворюванням. При дослідженні поліморфізму гену IL1 β в точці (+3953 RT) 5-го екзону було виявлено, що генотип T/T (A2A2 алель) асоційований з більш активним ревматоїдним артритом порівняно з генотипами C/C і C/T. З інших даних відомо, що наявність алелі T в цій точці асоційоване з великим числом ерозій при ревматоїдному артриті і високою експресією гена *in vitro*.

Одним з найбільш негативних наслідків бактеріального інфікування організму є септичний шок. Основним ендогенним медіатором розвитку септичного шоку служить TNF- α . У високих концентраціях він здатний викликати активацію ендотелію, що приводить до розширення судин і падіння артеріального тиску, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому), поліорганної недостатності, порушення терморегуляції, що в сумі веде до летального результату. При генотипуванні дітей було показано, що присутність хоча б однієї копії високоак-

тивного алеля-308*А в генотипі дитини підвищує ймовірність летального результату в 2,5 рази. Смертність дітей з поліморфним генотипом-308 (AG, AA) була в 3 рази вище в порівнянні з носіями гомозиготного варіанта (-308 GG) гена TNF- α . Те ж стосується і астми: заміна G на A в позиції-308 пов'язана з підвищеним виробленням цього цитокіну, що пов'язане з ризиком розвитку аутоімунної патології. Також виявлений взаємозв'язок підвищеної частоти алеля IL-10-592A з тяжкістю сепсису, розвитком поліорганної недостатності та високою ймовірністю летального результату.

У ВІЛ-інфікованих хворих спостерігається ряд відмінностей з контрольною групою здорових людей в частоті сполучень алельних варіантів генів цитокінів, пов'язаних з появою A/A гомозиготного варіанту гена IL-10 (RR = 2,36), не виявленого у здорових осіб, і відсутністю гомозиготного A/A варіанту гену TNF- α (RR = -12,25), виявленого у 4% здорових жінок. Частота A/G варіанту гену TNF- α в чотири рази вища у хворих (RR = 4,67) за рахунок зниження частоти обох гомозиготних варіантів.

Ген IL1RN кодує IL-1RA і локалізований в 2 хромосомі. Носійство алеля IL1RN*2 пов'язано з підвищеним рівнем циркулюючого IL-1RA і рівнем експресії мРНК в ході запалення. Вплив поліморфізму генів IL1B (кодує IL-1 β) і IL1RN на характер запалення можна описати у вигляді наступних тенденцій: носійство немутантів варіантів цих генів визначає адекватну продукцію відповідних білків і регуляцію функціонування системи IL-1; у носіїв генетично зумовленої переваги в сторону продукції IL-1 β запалення протікає більш гостро, у носіїв генетично зумовленої переваги в бік вироблення IL-1RA запальний відповідь більш тривалий, що може бути причиною хронізації запалення. Рівень IL-1RA в плазмі крові скоординований і спільно регулюється генами IL1B і IL1RN, а носійство IL1RN*2 відповідальне за підвищений рівень як циркулюючого IL-1RA, так і IL-1 β , збільшена активація експресії і продукції, яка є наслідком надлишкового вироблення IL-1RA. Згідно з цією версією, при реалізації запальної відповіді у носіїв генетично зумовленої переваги в бік вироблення IL-1RA, кількість цього білка більша, ніж необхідно для адекватної реалізації запалення, що викликає компенсаторний виробіток ще більшої кількості IL-1 β . При цьому і IL-1RA у відповідь виробляється теж більше. Таким чином, носійство поєднань генів IL1B і IL1RN, що визначають перевагу у бік вироблення IL-1RA, призводить до більш тривалої запальної відповіді.

Таким чином, дослідження поліморфізму генів як фактора генетичної схильності до різних захворювань людини відкривають нові можливості у виявленні груп ризику і виборі найбільш оптимальної терапії для кожного пацієнта. В майбутньому можна очікувати появу превентивних методів корекції схильності до широкого спектру захворювань.

Клінічне значення визначення цитокінів. Цитокіни є локальними медіаторами, тому доцільно вимірювати їх рівні у відповідних тканинах після екстракції тканинних протеїнів з біоптатів відповідних органів або в природних рідинах: сечі, слізної рідини, рідини ясенних кишень, бронхо-альвеолярному лаважі, вагінальному секреті, еякуляті, змивах з порожнин, спинномозкової або синовіальної рідини.

Додаткову інформацію про стан імунної системи організму можна отримати при вивченні здатності клітин крові до продукції цитокінів *in vitro*. Існує дві субпопуляції CD4 + Т-хелперів - Т-хелпери 1 і 2 типів, які не мають відмінностей з антигенною структурою: Т-хелпери 1 та 2 типів (Th1 та Th2) мають однакові диференційовані антигени CD3, CD4, CD29, CD45Ra. Разом з тим, Т-хелпери 1 і 2 типів розрізняються за набором (профілем) цитокінів, які вони здатні синтезувати у відповідь на антигенну стимуляцію, і від цього профілю залежить, який з двох основних типів імунної відповіді буде реалізований (клітинний або гуморальний).

Т-хелпери 1 типу продукують інтерлейкіни-2, 3, 12, ІФН- γ і ФНП- β , ГМ-КСФ; вони викликають активацію клітинного імунітету, вироблення цитотоксичних Т-лімфоцитів, натуральних кілерів, макрофагів та Т-ефекторів гіперчутливості уповільненого типу. Th1 забезпечуються імунітет проти вірусів, внутрішньоклітинних бактерій і онкогенних клітин. Активність Th1 подавляє інтерлейкін-10.

Т-хелпери 2 типу продукують інтерлейкіни 4, 5, 6, 10 та 13, які активують гуморальну імунну відповідь, В-лімфоцити і алергічне запалення. Стимулюючи продукцію плазматичними клітинами імуноглобулінів IgM, IgG4 та IgA, Th2, забезпечується імунітет проти звичайних (позаклітинних) бактерій і їх токсинів. Активація еозинофілів, тучних клітин і стимуляція синтезу імуноглобуліну Е (IgE) веде до розвитку алергії. Активність Th2 подавляє ІФН- γ .

Рівні вмісту цитокінів в плазмі відображають поточний стан імунної системи і розвиток захисних реакцій *in vivo*. Спонтанна продукція цитокінів культурою мононуклеарів периферичної крові дозволяє оцінити стан активності відповідних клітин. Підвищена спонтанна продукція цитокінів свідчить про те, що клітини вже активовані антигеном *in vivo*.

Індукована продукція цитокінів дозволяє оцінити потенційну здатність певних клітин відповідати на антигенну стимуляцію. Знижена індукція цитокінів *in vitro*, наприклад, може служити одним з ознак імунодефіцитного стану. Тому обидва варіанти вивчення рівнів цитокінів як в циркулюючій крові, так і при їх продукції культурами клітин є важливими з точки зору характеристики імунореактивності всього організму і функції окремих ланок імунної системи. Причому для оцінки тяжкості та прогнозування перебігу захворювання доцільно визначати концентрацію як проти-, так і прозапальних цитокінів у динаміці розвитку патології.

Сепсис є результатом небезпечної пошкоджуючої відповіді організму на інфекцію. Сепсис розвивається, коли спочатку відповідь організму на інфекцію посилюється і стає неконтрольованою. Цитокінам відводиться провідна роль у розгортанні медіаторного механізму сепсису. При сепсисі має місце невідрегульована експресія різних цитокінів, тому з метою корекції порушень функцій макрофагів імуномодуляторами необхідно підходити до оцінки порушень співвідношення цитокінів комплексно і аналізувати їх рівні в динаміці. Вважається, що провідну роль у розвитку генералізованого запального каскаду при сепсисі відіграють TNF- α і IL-1 β .

Сучасним підходом терапії сепсису є цитокіноterapia ронколейкіном спільно з антибіотиками. При підшкірних ін'єкціях вводять в кожную точку не більше 0,25 мг препарату. Більшість хворих адекватно відповідають на терапію, що проводиться, і ніяких ускладнень не виникає. Лише у деяких хворих відзначається короточасний озноб з нетривалим за часом підвищенням температури до 38-39°C, помірний акроціаноз і легка ейфорія. Інших несприятливих явищ звичайно не спостерігається. Розвиток подібних реакцій свідчить про активацію цитокінової реактивності і є адекватною відповіддю імунної системи на введення рекомбінантного IL-2. У міру зниження мікробного навантаження макрофаги починають синтезувати IL-10 і розчинні рецептори TNF- α . Їх дія спрямована на придушення генералізованої запальної реакції. Через місяць після завершення курсу лікування спостерігається зниження продукції прозапальних цитокінів.

Аутоімунні захворювання (АІЗ) - це клас різнорідних за клінічними проявами захворювань, що розвиваються внаслідок патологічного вироблення аутоімунних антитіл або розмноження аутоагресивних клонів кілерних клітин проти здорових, нормальних тканин організму, що призводить до пошкодження і руйнування здорових тканин і до розвитку аутоімунного запалення. Головним у виникненні та розвитку АІЗ

є розпізнавання власних структур організму імунокомпетентними клітинами як чужих і їх подальша активація, проліферація та індукція запалення. Прийнято вважати, що цитокіни є необхідними елементами розвитку АІЗ.

Ревматоїдний артрит - хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з прогресуючим ураженням переважно периферичних (синовіальних) суглобів за типом симетричного прогресуючого ерозивно-деструктивного поліартриту.

У розвитку ревматоїдного запалення важлива роль відводиться моноцитам і макрофагам. У синовіальній рідині і тканинах суглобів при ревматоїдному артриті міститься надмірна кількість TNF- α і IL-1 β при мінімальному вмісті Т-клітинних цитокінів (IL-2, -3 і -4, IFN- γ). TNF- α і IL-1 β можуть підсилювати експресію молекул адгезії на мембранах ендотелію судин синовіальної мембрани і їх лейкоцитарних лігандів, індукувати синтез хемотоксичних факторів (IL-8 і моноцитарний активуючий фактор), а також стимулювати продукцію фактора росту фібробластів і медіаторів запалення. TNF- α і IL-1 β активно синтезуються в синовіальній мембрані в основному клітинами моноцитарно-макрофагальної ряду. IL-1 β і TNF- α є потужними індукторами синтезу IL-6, який, впливаючи на гепатоцити, призводить до гіперпродукції гострофазових білків (С-реактивного, амілоїдного білків, фібриногену та ін.). IL-6 поряд з IL-1 β приймає участь у розвитку навколосуглобового остеопорозу. Велику роль в патогенезі ревматоїдного артрити відіграють мастоцити, які, виділяючи гістамін IL-4 і -6, стимулюють Т- і В-лімфоцити, а гепарин, що синтезується мастоцитами, активує макрофаги. Через IL-1 β і TNF- α здійснюється контакт мастоцитів клітин з синовіоцитами, проліферація яких у свою чергу супроводжується синтезом ПГ-E2. Одночасно з цим відбувається активація ферментативних систем, що руйнують хрящ.

Зменшення вмісту TNF- α може модулювати апоптоз синовіальних клітин і гальмувати синовіальну гіперплазію. Нейтралізація TNF- α знижує концентрацію (зв'язує і пригнічує синтез) інтерлейкіну-1 (IL-1), IL-6, IL-8, моноцитарного хемоатрактантного білку-1, оксиду азоту, металопротеїназу (колагеназу, стромелізину) та інших індукторів запалення і тканинної деструкції, а також рівень розчинних форм молекул адгезії - ICAM-1 і Е-селектину, що відображають активацію судинного ендотелію, чим досягається імунодепресивний ефект.

Додаткове призначення до хвороби-модифікуючих препаратів (метотрексат і сульфасалазин) антитіл до TNF- α (інфліксимаб, адалімумаб),

розчинних рецепторів до TNF- α (етанерцепт) або імуномодуляторів, що знижують активність лімфоцитів (лефлуномід) асоційоване зі зниженням активності артриту, що характеризується зменшенням числа припухлих і хворобливих суглобів і поліпшенням суб'єктивного стану.

Астма. У формуванні імунної відповіді при запаленні, що спостерігається у хворих на астму, беруть участь імунні реакції 1, 3 і 4 типів, але частіше за інших провідну роль відіграє механізм 1 типу реакції. Визначення вироблення цитокінів мононуклеарами периферичної крові (МНПК) при стимуляції *in vitro* є більш адекватним у порівнянні з визначенням плазмового рівня цитокінів. При активації *in vitro* такими агентами, як фітогемаглютинин (РНА) і бактеріальний ліпополісахарид (LPS) у РТМЛ, МНПК секретують в культуральне середовище цілий спектр прозапальних цитокінів. Виражена спонтанна продукція цитокінів МНПК свідчить про те, що клітини вже активовані *in vivo* або *in vitro* в результаті опитів. Індукована продукція цитокінів дозволяє оцінити потенційні можливості активації клітин.

При дослідженні спонтанної та індукованої стандартними мітогенами (РНА і LPS *E. coli*) продукції цитокінів в супернатантах цільної крові було показано що:

1. Спонтанна продукція прозапального цитокіну IL-1 β знижена в порівнянні з умовно здоровими, в той час як спонтанна продукція IL-1 β у хворих на астму в стадії ремісії достовірно вища, ніж в стадії загострення.

2. При визначенні індексу співвідношення РНА-індукованої і LPS-індукованої продукції IL-1 β індекс значно нижчий в осіб з астмою в стадії загострення, ніж в стадії ремісії. Також ці результати значно нижчі в порівнянні з умовно здоровими особами.

3. Спонтанна продукція IL-10 достовірно вища в стадії загострення астми в порівнянні з хворими на астму в стадії ремісії і з групою умовно здорових.

4. Достовірне підвищення рівня IL-10 у хворих на астму в стадії загострення отримано і при РНА-індукованої і LPS-індукованої продукції IL-10 в порівнянні з двома іншими групами.

5. При підрахунку індексу співвідношення РНА-індукованої продукції IL-10 до спонтанної виявлено статистично достовірне зниження індексу при астмі в загостренні в порівнянні з умовно здоровою групою.

Отримані дані показують, що при астмі синтез і активація цитокінів залежить від фази захворювання. У стадії загострення спостерігається дисбаланс про- та протизапальних цитокінів, рівень протизапального IL-10 підвищується, його дія спрямована на процес загасання запалення.

Системний червоний вовчак. Важливе місце у розвитку СЧВ відводиться цитокинам. Продукція IL-10 при СЧВ значно збільшена, рівні IL-1 β і TNF- α також підвищені при СЧВ, що корелює з активністю захворювання; продукція ауто-АТ до ДНК блокується АТ до IL-10.

Інфекційні захворювання. Відомо, що при ВІЛ-інфекції, крім пошкодження Т-клітинної ланки імунітету і поліклональній активації гуморальної ланки імунітету, спостерігаються порушення нормального балансу цитокинів та функціонування цитокинової мережі. В патогенезі ВІЛ-інфекції та СНІД дисбаланс цитокинів, що продукуються Th1 і Th2, лімфоцитами і моноцитами, займає центральне місце, здійснює вплив на силу відповіді імунної системи на специфічні антигени вірусу. Цитокинова мережа задіяна практично на всіх етапах взаємодії вірус-клітина, розповсюдження ВІЛ в макроорганізмі, формуванні імунодефіциту і розвитку опортуністичних інфекцій. На початковій стадії ВІЛ-інфекції відбувається підвищення рівня прозапальних цитокинів, які виступають в якості кофакторів активації ВІЛ. Дисбаланс цитокинів сприяє поразці вірусом CD4+ клітин, приводячи до прогресування імуносупресії і до подальшого розвитку опортуністичних інфекцій. Встановлено, що рівень TNF- α у хворих на ВІЛ-інфекцію значно підвищений, що полегшує реплікацію вірусу імунодефіциту. IL-10 і IL-1RA здатні знижувати реплікацію ВІЛ за рахунок інгібування продукції прозапальних цитокинів IL-1 β і TNF α . У міру прогресування захворювання і переходу його у стадію СНІД спостерігається зсув у бік переважання IL-10: на стадіях III і IVA рівень інтерлейкіну знижений, далі йде тенденція до збільшення IL-10 в IVB стадії і достовірне збільшення даного цитокіну в стадії СНІДу (V стадії). Таким чином, патогенез ВІЛ-інфекції характеризується хронічною імунологічною дисфункцією, наслідком якої є гіперпродукція прозапальних цитокинів. Об'єктивна оцінка сукупності параметрів, що характеризують ефективність протидії імунної системи організму та контролю реплікації ВІЛ може з певним ступенем достовірності визначити індивідуальний прогноз розвитку захворювання вже на ранніх стадіях асимптомних та ініціювати проведення інтенсивної попереджас терапії у осіб з несприятливим прогнозом.

HLA-типування

На поверхні практично всіх клітин організму представлені молекули (білки), які носять назву антигенів головного комплексу гістосумісності

(HLA - антигени). HLA - human leucocyte antigens - антигени тканинної сумісності (сінонім: МНС - major histocompatibility complex - головний комплекс гістосумісності). Кожна людина володіє індивідуальним набором HLA - антигенів.

Молекули HLA виконують роль своєрідних "антен" на поверхні клітин, що дозволяють організму розпізнавати власні і чужі клітини (бактерії, віруси, ракові клітини і т.д.) і при необхідності запускати імунну відповідь, що забезпечує вироблення специфічних антитіл і видалення чужорідного агента з організму.

Склад кожного антигену HLA кодується відповідним HLA-геном 6-ї хромосоми. Інакше кажучи, індивідуальне поєднання HLA-антигенів у конкретної людини визначається індивідуальним поєднанням HLA-генів. Поєднання HLA генів, що отримуються від батьків, настільки ж індивідуально, як і відбитки пальців. HLA-гени успадковуються по кодомінантному типу, тобто одну хромосому дитина успадковує від матері, а іншу - від батька. Таким чином, у людини два гаплотиipi і кожна клітина організму несе на собі диплоїдний набір антигенів, один з яких успадковується від матері, а інший - від батька. Виняток становлять статеві клітини (яйцеклітина і сперматозоїд), кожна з яких містить в своєму ядрі тільки по одному гаплотипу.

Антигени гістосумісності, що виявляються на клітинах конкретної людини, складають HLA-фенотип цієї людини. Для його визначення необхідно провести фенотипування клітин індивіда. Як правило, "типуються" лімфоцити периферичної крові. Щоб встановити гаплотиipi обстежуваного і, відповідно, його генотип - послідовність розташування генів у хромосомі, необхідно провести типування батьків.

Гени, що кодують HLA розташовані в 7-ми областях (локусах) 6-ої хромосоми: HLA-A, B, C, D (фактично, складається з 4 локусів: власне HLA-D і HLA-DP), DQ, DR.

Кожен з генів може мати багато десятків варіантів (алелей) - їх різноманітні поєднання і формують безліч комбінацій генів. Саме алелі, виявлені при дослідженні, вказуються в бланку результатів HLA-типування.

Виділяють 2 класи антигенів HLA. До класу I відносяться антигени локусів A, B і C, а до класу II - антигени локусів DR, DP і DQ. Антигени класу I присутні на поверхні всіх клітин (а також - тромбоцитів), антигени класу II - на поверхні клітин, що беруть участь в імунологічних реакціях (В-лімфоцитів, активованих Т-лімфоцитів, моноцитів, макрофагів і дендритних клітин).

Гени HLA позначаються тими ж літерами, що і закодовані ними антигени HLA. Назви генів і антигенів HLA складаються з однієї або декількох літер і цифр, наприклад A3, B45, DR15, DQ4. Буква позначає ген (область і локус), а цифри - алель цього гену, при цьому цифрові позначення присвоюються в міру відкриття нових алелей.

Поза вагітністю імунні клітини, що циркулюють в організмі, вистежують на поверхні клітин білковий код - білки тканинної сумісності. І якщо виявляються клітини зі зміненою структурою (це занесені мікроби або змінені клітини самого організму), організм негайно видає імунну відповідь - атипові клітини знищуються.

При спадкуванні антигенів тканинної сумісності дитина отримує по одному гену кожного локусу від обох батьків, тобто половина антигенів тканинної сумісності успадковується від матері і половина від батька. Таким чином, дитина є наполовину чужорідним для організму матері. Невідповідність подружжя за HLA-антигенів і відміну клітин плоду від материнського організму є нормальним фізіологічним явищем, необхідним для збереження і виношування вагітності. Ця "чужорідність" запускає імунологічні реакції, спрямовані на збереження вагітності.

При настанні вагітності з лімфоцитів ендометрію формується клон імунних клітин, що виробляє спеціальні "захисні" (блокуючі) антитіла, проти батьківських HLA-антигенів. Ці антитіла блокують HLA-антигени батька від ефекторних клітин імунної системи матері, вони захищають плід від материнських природних кілерів, що сприяють відторгненню ембріона. "Блокуючі" антитіла до батьківських HLA-антигенів (вони називаються APLA - anti pater leukocytes antibody), експресуються лімфоцитами ендометрію. APLA виявляють уже на 5-му тижні вагітності. APLA-антитіла виробляються при антигенних відмінностях подружжя за HLA-системою II класу. Тому під час вагітності плід і його клітинні структури невиразні для імунної системи материнського організму.

Лімфоцитотоксичний тест

До теперішнього часу в більшості лабораторій HLA-A, B, C і DR-антигени визначають за допомогою серологічних методів, зокрема, лімфоцитотоксичного тесту. Цей тест заснований на здатності анти-HLA-антитіл у присутності комплементу руйнувати лімфоцити, що несуть відповідні антигенні детермінанти. Загибель клітин демонструється за допомогою додавання трипанового синього. При цьому мертві, пошкоджені клітини фарбуються, і під мікроскопом вираховується їх кількість.

Мікролімфоцитотоксичний тест є модифікацією лімфоцитотоксичного тесту. Для його постановки використовують всього лише 1 мкл типуючих сироваток, а також невелика кількість клітин. Мікролімфоцитотоксичний тест є стандартним і використовується у всіх типуючих лабораторіях світу. Набір типуючих сироваток (типуюча панель) створюється в результаті досліджень із зразків сироваток, що містять анти-HLA-антитіла. Ці антитіла можуть індукуватися під час вагітності, при гемотрансфузіях, а також в результаті пересадки алотрансплантатів. Основними продуцентами типуючих сироваток є жінки, що багато народжували, які імунізуються HLA-продуктами чоловіка під час виношування плоду.

Для виявлення класичних антигенів системи HLA локусів A, B, C і DR використовується спеціальні антисироватки, що містять антитіла до вказаних антигенів. Найбільш поширеними є 2 види серологічних реакцій мікролімфоцитотоксичності для серологічного HLA-типування: 1) HLA-типування на планшетах Terasaki методом мікролімфоцитотоксичності (CDC) та 2) визначення HLA антигенів методом ELISA з використанням Lambda Monoclonal Trays.

1). Комплемент-залежний мікролімфоцитотоксичний тест Lambda Cell Tray™ (LCT™) призначений для скринінгу сироватки на наявність HLA антитіл I і II класу в комплемент-залежному лімфоцитотоксичному тесті. Набори Lambda Cell Tray™ 30T, 60T і 72T призначені для скринінгу і визначення специфічності HLA антитіл I класу. Набір Lambda Cell Tray™ 60B призначений для визначення специфічності HLA II класу.

Принцип методу. Лімфоцити, що несуть відомі антигени на поверхні, інкубують із зразком сироватки та кролячим комплементом. У разі, якщо сироватка містить специфічні антитіла до цих антигенів, запускається процес лізису клітини. Якщо дослідна сироватка містить HLA антитіла, то вони можуть бути визначені.

LCT™ Lambda Cell Tray™ являє собою заморожену клітинну панель, розроблену для визначення рівня PRA і скринінгу HLA антитіл. LCT™ пропонує різноманітну клітинну панель для цитотоксичного скринінгу антитіл в людській сироватці. Планшети складаються із заморожених в планшеті Терасакі відібраних лімфоцитів.

2) ELISA тест з використанням планшет Lambda Antigen Tray™ (LAT) Призначений для визначення HLA-специфічних антитіл в сироватці

у реципієнтів до і після трансплантації. Характеризується високою специфічністю - в наборах LAT™ використані очищені антигени HLA I і II класу. Набір LAT™ розпізнає як цитотоксичні антитіла, так і антитіла не зв'язані з комплементом, дозволяє розрізнити специфічність HLA I і II класу, визначає IgG і IgM антитіла, включає антигени рідкісних алелів HLA.

Принцип методу LAT™ - це пре-калібровані реагенти ELISA для визначення IgG антитіл до молекул HLA I і II класів в людській сироватці. Певні кількості HLA антигенів, очищених методом афінної хроматографії, нанесені в різні лунки планшета Терасакі. Специфічне зв'язування антитіл з тестованого зразка з будь-яким з цих антигенів виявляють за допомогою антитіл, кон'югованих з лужною фосфатазою, які дізнаються тільки людські IgG. Кількісні визначення ступеня реакції визначають спектрофотометрично, після додавання відповідного хромогенного субстрату. Якісні визначення специфічності антитіл визначають шляхом аналізу LAT™ карти реактивності з використанням відповідних LAT™ робочих таблиць.

LAT™ планшети з антигенами Lambda (Lambda Antigen Trays™, LAT™) є очищені комплекси HLA класу I і II, нанесені на планшети Терасакі, і призначені для визначення HLA IgG антитіл. При додаванні сироватки пацієнта, антитіла зв'язуються з очищеними HLA антигенами. Панель HLA антигенів дозволяє реєструвати зв'язаний і не зв'язаний комплемент IgG антитіла.

LAT™ Mixed метод з використанням планшетів зі змішанням антигенами-метод попереднього скринінгу HLA антитіл, який дозволяє тестувати кілька зразків на одному планшеті. Планшети LAT™ Mixed містять певний набір HLA антигенів, включаючи рідкісні, і розпізнає як цитотоксичні антитіла, так і антитіла, що не зв'язуються з комплементом.

LAT™ Single Antigen метод з використанням одного антигену - це метод для реєстрації та визначення типу HLA антитіл в пацієнтах з високим рівнем PRA. Всі лунки планшет Терасакі для LAT™ Single Antigen покриті однаковими антигенами. LAT™ SingleAntigen визначає антитіла зі слабкою специфічністю, які можуть бути не виявленими іншими методами на тлі антитіл проти антигенів, що представлені в більшій кількості. За допомогою панелі очищених антигенів HLA точно ідентифікується специфічність антигенів у сироватці з високим рівнем PRA.

Молекулярне HLA-генотипування

Раніше, коли основним об'єктом дослідження служили тільки антигени системи HLA, уявлення про комплекс генів HLA могли формуватися в основному на аналізі непрямих даних, що включають вивчення антигенів системи HLA в популяціях, сімейному аналізі, реакціях, субстратом яких були HLA-антигени. Тепер, завдяки розвитку молекулярної генетики та імунохімії, з'явилася можливість не тільки проводити тонкий аналіз HLA-антигенів, а й вивчити самі гени HLA. Особливий прогрес у цьому напрямку було досягнуто після відкриття і впровадження в дослідження в галузі вивчення необхідні для досліджень ділянки ДНК, які, в свою чергу, відкрили широкі можливості для швидкого і точного аналізу молекулярного поліморфізму HLA.

Молекулярне HLA генотипування за допомогою методу ПЛР виявляє різні алелі HLA на рівні ДНК. Це дає можливість визначати ті алелі генів HLA класу II, які важко виявити за допомогою серологічного типування, або зовсім не можливо. Так, наприклад, за допомогою серологічної техніки в локусі DR виявлено 14 антигенів, а за допомогою ДНК-типування - понад 100 алелів. HLA-фенотип записують, дотримуючись числового порядку HLA-антигенів, згідно з номенклатурою. Наприклад: HLA-фенотип суб'єкта-A1, 2; B5, 12; DR2, 5; DQ3, 4.

Встановлення нових алелів змусило переглянути номенклатуру HLA, і тепер прийнято чотиризначне їх позначення (наприклад A0101 замість A1). В тих же випадках, коли виявлено декілька алелів, які за колишньою класифікацією кодували різні субтипи одного антигену (наприклад, в HLA-A2 було визначено 12 таких субтипів), їх позначають як різні алелі, що мають загальні перші цифри. Наприклад, від HLA0201 до HLA0212 або від HLAB2701 до HLAB2707.

Якщо в результаті типування визначається тільки один антиген по якомусь локусу, то це є наслідком гомозиготності індивіда з даного гену. Отже, від батька і матері успадкована алель однаковою специфічністю.

Вищевикладене стосується тільки класу I HLA, де поліморфним є тільки один ланцюг. У класі II HLA через можливий поліморфізм як бета, так і альфа генів, встановлені алелі позначають в залежності від ланцюга, що несе варіабельну ділянку ДНК, що визначає специфічність, наприклад DQA1-0501 і DQB1-0501.

Існує декілька методик проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

SSP (sequence specific primer) - найбільш поширена і технічно проста методика, коли кожному алельному варіанту або групі алелей відповідає своя пара праймерів. Детекція результатів ампліфікації відбувається методом електрофорезу в гелі. Інтерпретація результатів HLA-типуювання зводиться до однозначного так/ні - присутність або відсутність продуктів ПЛР.

SSO (sequence specific oligonucleotide) - неспецифічна ампліфікація досліджуваної ділянки (локусу) ДНК з подальшою специфічною гібридизацією з міченими ДНК-зондами.

SBT (sequence-based typing) - метод, який застосовують для HLA - генотипування і визначення послідовності ДНК-мішені *de novo* (тобто для секвенування невідомої послідовності ДНК). Для здійснення SBT-технології HLA-генотипування використовують набори реагентів ConsenSys SBT для зчитування послідовностей ампліфікованої ДНК, отриманих в результаті генотипування реагентами LABType SSO. В набори ConsenSys SBT входять праймери для секвенування і два буфера для промивки.

Всі методи HLA-генотипування припускають наявність 3х етапів: I етап - виділення ДНК, II етап - ампліфікація і III етап - детекція результатів ампліфікації.

Для проведення аналізу береться кров з вени і з отриманого зразка виділяють лейкоцити (клітини крові, на поверхні яких найбільш широко представлені антигени тканинної сумісності). HLA-фенотип визначається методом полімеразної ланцюгової реакції. ПЛР є високоточним методом, його достовірність сягає 98%.

Реакція ампліфікації ДНК *in vitro* заснована на здатності молекул нуклеотидтрифосфатів в присутності ДНК-полімерази при відповідних умовах (рН, іонна сила розчину, температура) утворювати на матриці (одноланцюговою ДНК) комплементарний ланцюг. Необхідною умовою синтезу є наявність праймера - олігонуклеотиду, який синтезується штучно.

Для підвищення точності реакції і збільшення чутливості, як правило, використовують пару праймерів. Управління ходом реакції йде за допомогою зміни температурних умов. При певній температурі (залежить від нуклеотидного складу ДНК) йде розбіжність подвійного ланцюга ДНК - плавлення. Зниження температури призводить до зворотнього процесу - з'єднанню комплементарних ланцюгів - отжигу. При надлишку праймерів в розчині ймовірність відпаду на ДНК-матриці праймера набагато вища, ніж приєднання повного ланцюга. І, оскільки праймер менше матриці,

починається активне добудовування (синтез) комплементарного ланцюга. Швидкість добудови досягає декількох сотень (іноді більше тисячі) нуклеотидів в секунду. Таким чином, наприкінці циклу є подвоєний набір ДНК (точніше не всієї ДНК, а ділянки, обмеженого праймерами). Знову підвищується температура - плавлення - відпал - синтез - і в розчині вже 4 копії вихідної матриці. Кількість копій (ампліфікаторів) зростає в геометричній прогресії, і після 30-40 циклів у розчині знаходиться від 10 млн. до 10 млрд. копій вихідної матриці. Причому, оскільки є пара праймерів, ампліфікати будуть строго певного розміру. Така кількість ДНК можна візуально виявити, наприклад, при електрофорезі на агарозному гелі з бромідом етидію.

Технологія SSP (Sequence Specific Primers) базується на ПЛР з використанням алель-специфічних праймерів, "уловлюючих" шукані HLA ділянки ДНК з подальшою детекцією методом гелі-електрофорезу.

Етапи технології:

1. Виділення ДНК з досліджуваного зразка крові, кісткового мозку або тканини (від 15 хв. до 2 год., в залежності від методу).

2. ДНК ампліфікація (45 хв. - 1,5 год.). ДНК розкапується в лунки ПЛР планшету, кожна з яких містить праймери певної специфічності. Кількість лунок (ПЛР реакцій) відповідно визначається кількістю типованих локусів і кількістю алельних варіантів в кожному локусі. Так, наприклад, для типування локусу DR з низьким дозволом (скринінгового HLA-типування) зазвичай визначають близько 24 специфічностей (24 лунки ПЛР планшета).

3. Електрофорез (20-30 хв.). Амплікон переносяться в лунки агарозного гелю. У тих лунках, де специфічності праймерів збіглися зі специфічними ділянками ДНК, з'являється смуга продукту в гелі.

4. Аналіз результатів. По таблиці інтерпретації або за допомогою програми визначають, якій HLA-алелі відповідає смуга продукту.

Переваги SSP технології: здійснює типування як на низькому, так і на високому рівнях; визначає точковий алельний поліморфізм, практично порівнянний з секвенуванням.

Основний недолік - низька продуктивність. У 96-лунковий термоциклер при низькорівневому типуванні можна помістити лише один зразок (DR-локус - 24 пробірки, A-локус - 24 пробірки, B-локус - 48 пробірок). Час, витрачений таким чином на типування одного зразка, наприклад, по A, B, DR від виділення ДНК до інтерпретації результатів складе приблизно 3 год. За день можна протипувати 2-3 людини.

SSP технологію можна рекомендувати для HLA-лабораторій, що використовують як низько-, так і високорівневе типування, і з середнім навантаженням до 5-7 чоловік на тиждень: трансплантологічних відділень, клінік пересадки кісткового мозку, клінік та інститутів, що виявляють генетичні захворювання.

Технологія SSO (sequence specific oligonucleotide) включає етапи ПЛР з наступною детекцією шляхом гібридизації ампліконів з олігонуклеотидними зондами.

Етапи технології:

1. Виділення геномної ДНК аналогічно SSP технології.
2. Ампліфікація зразка відбувається в одній ПЛР пробірці, тобто не утворюються «специфічні» HLA амплікони, а утворюється загальна геномна ДНК зразка (45 хв. - 1,5 год.).
3. Блот-гібридизація являє собою процес зв'язування (кон'югації) тепер уже специфічних ділянок ДНК з олігонуклеотидними зондами, пришитими на спеціальні нейлонові смужки - стрипи. Незв'язані ділянки ДНК відмиваються, а кон'югований фрагменти, відповідні HLA аллелям, фарбуються пероксидазою (1,5 - 2:00).
4. Інтерпретація результатів за допомогою спеціального обладнання.

Переваги SSO технології: здатність до повної автоматизації; чутливість системи дозволяє виявити точкові мутації генів HLA; спеціальна технологія зондів (можливе визначення поліморфізму двох або більше зчеплених генів на одному ланцюгу ДНК; зниження числа повторних типуваль за рахунок відсутності неоднозначних результатів, які утворюються при звичайному типуванні); постгібридизаційна стабільність (одночасна обробка результатів кількох проб); ампліфікація для типування кожного локусу в одній пробірці (визначення локусів A, B, C, DRB1, DRB3, 4, 5, або DQB1 в одній пробірці); висока продуктивність; мінімізація похибок генотипування за рахунок одного процесу ампліфікації; час детекції кожного зразка менше 1 хвилини; на відміну від методу SSP час дослідження займає приблизно 2 год.

Основний недолік SSO технології з її допомогою не можна проводити HLA - типування на високому рівні. Максимальна роздільна здатність від низького до середнього рівня. Тому при необхідності проводити типування на високому рівні лабораторія повинна мати додаткову систему для електрофорезу.

SSO технологія рекомендується: кріо-сховищ пуповинної крові; регістрів донорів кісткового мозку; великим трансплантологічним центрам; онкологічним центрам.

HLA-генотипування методом секвенування. Технологія SBT секвенування є останнім етапом молекулярного аналізу попередньо-виділеного, ампліфікованого і протестованого простішими методами фрагмента ДНК. Секвенування являє собою визначення нуклеотидної послідовності фрагмента ДНК шляхом отримання серії комплементарних молекул ДНК, що розрізняють за довжиною на одну підставу.

Для здійснення SBT технології HLA-типування лабораторія повинна мати у своєму розпорядженні додатково секвенатор.

Етапи технології:

1. Гібридизація досліджуваного фрагменту ДНК з праймером.
2. Ферментативний синтез ДНК.
3. Денатурація отриманих продуктів формагід (в результаті утворюються унікальні олігонуклеотидні послідовності, які розрізняються по довжині і містять праймер).
4. Електрофорез в поліакриламідному гелі на чотирьох доріжках (за числом типів нуклеотидів).
6. Аналіз результатів на радіоавтографі.

Переваги SBT технології: «золотий стандарт» HLA типування; повна інформація про сиквенс; секвенування високого рівня (до 4-го знака); можливість детекції нових алелів; можливість адаптації до великих лабораторних потоків.

Реагенти Abbott Molecular дозволяють використовувати стратегію гетерозиготного секвенування: типування алелів HLA-антигенів з високим дозволом, включаючи ПЦР-ампліфікацію і секвенування з флуоресцентною ДНК;

Особливості: 1 локус-специфічна ПЛР; типовані локуси: HLA-A,-B,-C, -DRB1,-DQB1,-DPB1; включений набір праймерів для «грубого» секвенування; програмне забезпечення здійснює аналіз і підказує подальші кроки для уточнюючого секвенування; для дозволу невизначеностей використовуються HAPs (Hemizygous Ambiguity Resolution Primer).

Клінічне значення HLA-типування та генотипування

Послідовність етапів генотипування із застосуванням різних технологій при підборі донора для трансплантації повинна виглядати таким чином:

- 1) генотипування великої кількості зразків за технологією rSSO зі середньовисоким рівнем для звуження кола можливих донорів;

2) генотипування за технологією SSP для розрішення неоднозначностей, отриманих при генотипуванні методом SSO;

3) генотипування з високим розрішенням реципієнта і донора з застосуванням наборів LABType SSO HD і LABType SSO HLA Exon 4-7 Supplement для отримання алельного рівня (аналогічний рівень досягається при секвенування);

4) визначення рівня серопозитивності донорів та реципієнта;

Моніторинг рівня посттрансплантаційних антитіл і профілю специфічності антитіл до антигенів HLA.

Необхідно застосовувати всі технології HLA-типування. Технології SSO і SSP не конкурують, а доповнюють один одного.

Показання до призначення аналізу:

- Типування генів HLA II класу застосовується для діагностики деяких форм безпліддя і невиношування вагітності, які можуть бути наслідком високої гомології генів HLA II класу в подружній парі при повній фертильності партнерів.

- Типування генів HLA II класу є обов'язковим дослідженням для підбору донора при трансплантації органів.

- Деякі алельні варіанти генів HLA II класу асоційовані з підвищеним ризиком захворювань: цукровий діабет I типу, ревматоїдні захворювання, аутоімунний тиреоїдит, сприйнятливість до інфекційних захворювань та ін.

Показання для HLA-типування та генотипування при вагітності.

Кожен з генів може мати тисячі варіантів - алелів. Різноманітні поєднання алелей і забезпечують багатоваріантність комбінацій генів. Саме збіг алелей і говорить про генетичну сумісність чи несумісність двох людей. Дитина отримує по одному гену від матері й від батька.

Невідповідність подружжя за HLA-антигенами і відмінність зародка від материнського організму є важливим моментом, необхідним для збереження і виношування вагітності. Якщо є сумісність подружжя за HLA-антигенами II класу, то антитіла до них не виробляються і не захищають плід від материнських природних кілерів. Наявність більш ніж 3 загальних генів HLA у чоловіка і дружини є однією з причин звичних викиднів.

Подібність подружжя за антигенами тканинної сумісності призводить до "схожості" зародка на організм матері, що стає причиною недостатньої антигенної стимуляції імунної системи жінки, і необхідні для зачаття або збереження вагітності реакції не запускаються. Велике число співпадаючих антигенів головного комплексу гісто-сумісності (HLA) у подружжя

призводить до того, що зародок не розпізнається організмом матері як плід, а сприймається як змінена клітина власного організму, проти якої починає працювати система знищення. Як наслідок імунітет матері пригнічує імплантацію ембріона. У кожному третьому випадку безпліддя або звичне невиношування вагітності обумовлюються генетичними особливостями пари.

Важливе значення для діагностики імунних форм невиношування вагітності має визначення генотипу подружжя за HLA-антигенами II класу. Бажано проведення фенотипування по HLA-DR і HLA-DQ антигенам, особливо по HLA-DR, так як ці антигени представлені на клітині в незрівнянно більшій кількості і є найбільш імуногенно активними. Імунологічна несумісність партнерів може бути констатована, коли є три збіги між алельними варіантами генів DRB1, DQA1, DQB1 у обстежуваного подружжя.

Проблема раннього невиношування вагітності при відсутності аномалій каріотипу найчастіше має імунологічну природу. В даний час все більше дослідників приходять до висновку про тісний взаємозв'язок і взаєморегуляцію між ендокринною та імунною системами, що реалізується в ендометрії на ранніх етапах імплантації. Сенсibiliзація вагітних до батьківських HLA-антигенів плоду, схожість подружжя за HLA, присутність в HLA-фенотипі батьків певних антигенів призводить до спонтанних викиднів, важкому гестозу вагітності, вроджених вад розвитку плоду, зниження опірності потомства до несприятливих факторів навколишнього середовища.

Для подолання проблеми схожості подружжя за HLA-антигенами існує кілька видів терапії: імунізації матері концентрованою культурою лімфоцитів чоловіка, таким чином, що антигенне навантаження збільшується в 10000 разів порівняно з нормою; імунотерапія препаратами імуноглобулінів людини, фармакологічна дія при цьому: імуномодулююча, імуностимулююча.

Значення HLA-типування та генотипування в трансплантології. В даний час селекція донора і реципієнта по HLA-антигенам з використанням ДНК-типування стала рутинним методом у імунологічних лабораторіях трансплантаційних центрів. Дані останніх років свідчать, що виживаність трупного ниркового алотрансплантату протягом 1 року при підборі пари донор-реципієнт за допомогою ДНК-типування склала 90%. У той же час при підборі пари за допомогою серологічного типування ця ж цифра дорівнювала 68%.

Взаємозв'язок антигенів системи HLA зі схильністю до захворювань. Вивчення зв'язків HLA-системи з деякими захворюваннями має важливе значення для епідеміології, нозології, діагностики, прогнозу та лікування (табл. 18).

Таблиця 18

HLA-залежні хвороби

Захворювання	Антиген, на який розвивається імунна відповідь	HLA
Целякія	Альфа-гладин	DR3; DR7
Синдром Гудпасчера	Колаген базальної мембрани клубочків нирки	DR2
Хвороба Грейвса	Тиротропіновий рецептор	DR3; DR5
Зоб Хашимото	Гіроглобулін	DR3; DR5
Інсулінзалежний цукровий діабет	Декарбоксилаза глутамінової кислоти (ДГК-65 и ДГК-67); інсуліновий рецептор; тірозин-фосфатаза-2 б та -2в	DR3; DR4
Розсіяний склероз	Головний білок мієліну	DR3; DR4
Тяжка міастенія	Рецептор до ацетилхоліну	DR3
Хвороба Бехтерева	Невизначений	B27
Синдром Рейтера	Невизначений	B27
Перніціозна анемія (анемія Адісона-Бірмера)	H+/K+-АТФаза; внутрішній фактор	DR5
Нарколепсія	Невизначений	DR2; (DRw15)
Системна склеродермія (прогресуючий системний склероз)	ДНК-топоізомераза; РНК-полімераза	DR5
Псоріаз	Невизначений	DR7
Ревматоїдний артрит	Fc-фрагмент Ig; колаген; кальпагатин	DR7; DR21
Ювенільний ревматоїдний артрит	Fc-фрагмент Ig; колаген	DR5
Системний червоний вовчак	Двоспиральна ДНК	DR3; DR2
Вітіліго	Тірозиназа	DR4
Герпетиформний дерматит (хвороба Дюринга)	Невизначений	DR3
Пузирчатка	"Ре-V антигенний комплекс"	DR4; DRw6

Значення HLA-типування та генотипування при цукровому діабеті. Цукровий діабет I типу є захворюванням із спадковою схильністю, яка визначається несприятливою комбінацією нормальних генів, більшість з яких контролюють різні ланки аутоімунних процесів.

Гени схильності до цукрового діабету 1 типу розташовуються на різних хромосомах. В даний час відомо більше 15 таких генетичних систем. З них найбільш вивченими є гени 2 класу HLA-області, розташованої на короткому плечі 6 хромосоми.

Ризик розвитку цукрового діабету у братів і сестер може бути також оцінено за ступенем їх HLA-ідентичності з хворим на діабет: у тому випадку, якщо вони повністю ідентичні, ризик найбільш високий і становить близько 18%, у наполовину ідентичних братів і сестер ризик становить 3%, а у повністю різних - менше 1%.

Дослідження генетичних маркерів дозволяє виділити групи різного ризику розвитку цукрового діабету, що визначає різну тактику за ранньою доклінічною діагностикою захворювання. Крім того, дослідження генетичних маркерів суттєво підвищує прогностичну цінність імунологічних та гормональних досліджень. У таблиці 19 представлені алелі генів HLA II класу, пов'язаних з ризиком розвитку діабету 1 типу.

Таблиця 19

Алелі генів HLA II класу, пов'язані з ризиком розвитку діабету 1 типу

Алелі, асоційовані з високим ризиком		
DRB1*0301 DRB1*0401	DQA1*0501 DQA1*0301	DQB1*0201DQB1*0302
Алелі, асоційовані з середнім ризиком		
DRB1*01 DRB1*0801 DRB1*0901 DRB1*1001	DQA1*0101 DQA1*0401 DQA1*0301 DQA1*0301	DQB1*0501 DQB1*0402 DQB1*0303 DQB1*0501
Високо протективні алелі		
DRB1*1501 DRB1*1101	DQA1*0102 DQA1*0501	DQB1*0602 DQB1*0301
Алелі, здійснюючи середній протективний вплив		
DRB1*0401 DRB1*0403 DRB1*0701	DQA1*0301 DQA1*0301 DQA1*0201	DQB1*0301 DQB1*0302 DQB1*0201

Не менш важливим є визначення HLA-фенотипу за допомогою ДНК-типуювання при вирішенні питання про спірне батьківство. У цьому досить відповідальному і делікатному питанні використання ПЛР також підвищує точність аналізу.

Нарешті, важливим є практичне застосування ПЛР для ідентифікації ДНК мікроорганізмів при проведенні діагностики інфекційної патології. Досвід, накопичений за останній час, показує величезні перспективи використання ПЛР в цій галузі.

Виявлення специфічних ділянок ДНК збудників інфекцій методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією. Принцип методу. В основі методу лежить виявлення специфічного фрагмента ДНК мікроорганізму шляхом накопичення (ампліфікації) копій даного фрагмента (ДНК-мішені) в процесі синтезу нових ланцюгів ДНК.

Полімеразна ланцюгова реакція складається з багаторазово повторюваних циклів синтезу ДНК-мішені у присутності термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеозидів-трифосфатів (ДНТФ), відповідного сольового буфера і олігонуклеотидних затравок - праймерів, що визначають межі ампліфікованої ділянки ДНК-мішені.

Кожен цикл складається з трьох стадій з різними температурними режимами. На першій стадії при 94оС відбувається поділ ланцюгів ДНК, потім при 57-62оС - приєднання (отжиг) праймерів до гомологічних послідовностей на ДНК-мішені, і при температурі 72оС протікає синтез нових ланцюгів ДНК шляхом подовження праймера в напрямку 5'-3'.

У кожному циклі відбувається подвоєння числа копій ампліфікованої ділянки, що дозволяє за 35 циклів напрацювати фрагмент ДНК, обмежений парою обраних праймерів, в кількості, достатній для його детекції за допомогою електрофорезу у гелі.

Проведення ПЛР-аналізу включає 3 лабораторних етапи:

- 1) обробка клінічних проб (виділення ДНК);
- 2) постановка реакції ПЛР (ампліфікація);
- 3) детекція продуктів ампліфікації (у даній методиці - електрофоретичний поділ продуктів в агарозному гелі).

Необхідне обладнання та витратні матеріали

1 етап - виділення ДНК з біопроб: ламінарний бокс 2 класу захисту; твердотільний термостат для пробірок 1,5 мл типу Еппендорф, що підтримує температуру до 99оС; високошвидкісна центрифуга для пробірок 1,5 мл 8-12 тис. об/хв.; мікроцетрифуга-вортекс 1,5-3тис. об/хв.; піпетки-дозатори змінного об'єму (5-50; 20-200; 100-1000 мкл); вакуумний

аспіратор (насос) з колбою-пасткою; штатив для зберігання пробірок 1,5 мл; штатив для пробірок 1,5 мл «робоче місце»; одноразові наконечники для дозаторів до 200 мкл і до 1000 мкл; холодильник з морозильною камерою для зберігання клінічного матеріалу; одноразові рукавички; комплект «Набір для виділення ДНК/РНК із сироватки і плазми крові» (універсальний для всіх збудників, присутніх в аналізованому матеріалі).

2 етап - проведення ПЛР (ампліфікація): ПЛР-бокс з УФ-лампкою; програмований термостат ампліфікатор); мікроцентрифуга-вортекс 1,5-3 тис. об/хв. (далі вортекс); піпетка-дозатор змінного об'єму 5 - 50 мкл для роботи з біопроба; піпетки-дозатори змінного об'єму (0,5 - 10; 5-50; 20-200; 100-1000 мкл) для приготування робочої суміші реагентів; одноразові поліпропіленові мікропробірки 0,5 мл (або 0,2 мл) для ампліфікації; одноразові наконечники до 200 мкл і до 1000 мкл для приготування робочої суміші реагентів; одноразові наконечники з фільтром (аерозольним бар'єром) до 100 або до 200 мкл для біопроб; штатив для пробірок 0,5 мл (або 0,2 мл) «робоче місце»; штативи для наконечників 200 мкл; одноразові рукавички; ємність для скидання використаних наконечників; холодильник з морозильною камерою для зберігання вихідних реагентів; комплект реагентів для проведення ПЛР (індивідуальний для кожного збудника).

3 етап - детекція продуктів ампліфікації: камера для горизонтального електрофорезу, джерело постійного струму з напругою не менше 150 В; УФ-трансліумінатор; СВЧ-піч для плавлення агарози; технічні ваги для зважування агарози; аквадистильатор; відеосистема для документування гель-електрофореграм з світлозахисним кабінетом або тубусом, підключена до персонального комп'ютера; піпетка-дозатор змінного об'єму 5 - 50 мкл для нанесення зразків на гель; піпетка-дозатор змінного об'єму 100-1000 мкл; одноразові наконечники до 200 мкл для нанесення зразків; одноразові наконечники до 1000 мкл; штатив для пробірок 0,5 мл (або 0,2 мл) «робоче місце»; агароза, розчин бромистого етидію, 50хТАЕ буфер для приготування гелю і проведення електрофорезу (або готовий комплект реагентів для електрофоретичної детекції); пластикова ємність великого об'єму для дезактивації буфера і гелів.

Склад наборів реагентів для ПЛР

До складу набору реагентів входять три комплекти:

1. Комплект для пробопідготовки (виділення ДНК). «Набір для виділення ДНК/РНК із сироватки або плазми крові» (кат. № 020201) (на 100 зразків): 1.1. Денатуруючий розчин 45 мл; 1.2. Ізопропіловий спирт 30 мл;

1.3. Промивний розчин 100 мл; 1.4. Розчин носія (т-РНК) 300 мкл; 1.5. Вода деіонізована 5 мл; 1.6. Хлороформ 12 мл.

2. Комплект для проведення ПЛР (ампліфікації). Дані комплекти випускаються в різних форматах в залежності від кількості реакцій і ступеня їх готовності до постановки реакції.

3. Комплект для детекції продуктів ампліфікації. Готові комплекти і окремі реагенти.

Готові комплекти:

Комплект № 1 (кат. № 030106) (на 100 -150 зразків) агароза-2х2г, 50хТАЕ буфер-25 мл, розчин бромистого етидію-30мкл.

Комплект № 2 (кат. № 030107) (на 120 зразків) 2% агарозному гель (40 лунок)-3шт, 50хТАЕ буфер-25 мл.

Окремі реагенти: агароза (100г/уп.; 2г/уп.) (кат. № 030101); розчин бромистого етидію (1мл/уп.) (кат. № 030104); 50хТАЕ буфер (200 мл/уп.; 120мл/уп.) (кат. № 030102); 2% агарозний гель для електрофорезу (40 лунок) (1шт/уп.; 5шт/уп.) (кат. № 030108).

Проведення дослідження

1. Вибір аналізованого матеріалу. Вибір клінічного матеріалу для дослідження визначається найбільш імовірним місцем локалізації збудника.

2. Взяття, доставка та зберігання матеріалу. Для отримання сироватки венозну кров збирають в суху одноразову пластикову пробірку і дають крові згорнутися (30 хв. при кімнатній температурі до повного утворення згустку). Пробірку центрифугують 10 хв. при 3000 об/хв. при кімнатній температурі, отриману сироватку переносять в чисту суху поліпропіленову пробірку типу Еппендорф об'ємом 1,5 мл, використовуючи наконечник з фільтром.

Для отримання плазми венозну кров збирають в одноразову пластикову пробірку з розчином антикоагулянта (0,05 М розчин ЕДТА або 4% розчин цитрату натрію в співвідношенні 500 мкл крові на 50 мкл антикоагулянта). Гепарин використовувати не рекомендується. Пробірку центрифугують 20 хвилин при 3000 об/хв. при кімнатній температурі, отриману плазму (верхня фаза) переносять індивідуальним наконечником з фільтром в суху одноразову пластикову пробірку і використовують для виділення ДНК.

Для отримання клітинної маси крові 500 мкл венозної крові зібрати в одноразову пластикову пробірку з 50 мкл розчину антикоагулянта (0,05 М розчин ЕДТА або 4% розчин цитрату натрію). Гепарин використовувати не рекомендується. Пробірку центрифугувати 5 хв. при 3000 об/хв., при

кімнатній температурі. Плазму (верхня фаза) відкинути з використанням індивідуального наконечника. Отриману клітинну масу крові використовують для виділення ДНК.

Цілісна нативна кров зберіганню не підлягає!

Неохолоджені зразки сироватки, плазми і клітинної маси можуть бути використані протягом 2-х годин для виділення ДНК. Допускається зберігання при +4 ... +8°C не більше 1 доби, при -18 ... -20°C не більше 2-х тижнів.

Доставка оброблених проб в лабораторію повинна проводитися в термосі з льодом або в термоконтейнері протягом 12 год.

3. Виділення ДНК з біопроб:

3.1. У чисті поліпропіленові пробірки типу Еппендорф об'ємом 1,5 мл внести по 3 мкл носія і 450 мкл денатуруючого розчину.

Денатуруючий розчин містить фенол. Уникати попадання його на шкіру та слизові оболонки.

Пронумерувати пробірки і розташувати відповідним чином в штативі.

3.2. Додати 50 мкл досліджуваної сироватки або плазми (або 100 мкл клітинної маси крові) у відповідні пробірки, використовуючи наконечники з фільтрами. Пробірки щільно закрити.

3.3. Ретельно перемішати на вортексі протягом 10 сек., а потім інкубувати при кімнатній температурі 10 хвилин.

3.4. Центрифугувати протягом 15 секунд при 12 тис. об/хв. Високошвидкісне центрифугування проводити в центрифугі з кришкою, для забезпечення щільного притискання кришок пробірок. Після кожного етапу центрифугування бажано протерти внутрішню поверхню притискної кришки і поверхню ротора дез. розчином.

3.5. Додати 100 мкл хлороформу, щільно закрити пробірки і перемішати на вортексі 5 секунд.

3.6. Центрифугувати 5 хвилин при 12 тис. об/хв.

3.7. Перенести до 300 мкл верхньої водної фази в чисту поліпропіленову пробірку типу Еппендорф об'ємом 1,5 мл, що містить 300 мкл ізопропілового спирту, використовуючи наконечники з фільтрами. Перемішати на вортексі 5 сек.

3.8. Центрифугувати 12 хвилин при 12 тис. об/хв.

В результаті даної маніпуляції утворюється напівпрозорий пухкий осад.

3.9. Видалити супернатант вакуумним аспіратором в колбу-пастку, з використанням одноразових наконечників, залишаючи на дні пробірки близько 20 мкл рідини. Дану маніпуляцію проводити з особливою

обережністю, поступово видаляючи супернатант тільки з верхнього шару рідини і не допускаючи захоплення пухкого осаду. Рекомендується орієнтувати пробірки в роторі центрифуги, позначаючи таким чином місце розташування осаду.

3.10. У пробірку з осадом додати 1 мл розчину для промивання. Пробірки щільно закрити, перемішати на вортексі і центрифугувати 10 хвилин при 12 тис. об/хв.

3.11. Видалити супернатант якомога повніше вакуумним аспіратором в колбу-пастку, не захопивши при цьому осад. Осад підсушити 20-30 хвилин при кімнатній температурі, залишаючи пробірки відкритими.

3.12. Додати 50 мкл деіонізованої води, пробірки закрити, інкубувати 10 хвилин при кімнатній температурі, потім перемішати струшуванням.

Розчин очищеної ДНК можна зберігати при -18 ...-20оС протягом двох тижнів.

4. Проведення ПЛР (ампліфікація)

4.1. Приготувати і пронумерувати пробірки для проведення ампліфікації місткістю 0,5 мл (або 0,2 мл) відповідно до кількості аналізованих проб на наявність ДНК обраного збудника. Підготувати та промаркувати пробірки для позитивного (маркування «К +») і негативного (маркування «К-») контрольних зразків. При використанні комплекту ГЕРПОЛ 1 +2 реакція з двома позитивними контрольними зразками.

Слід зауважити, що для комплектів реагентів формату OneStep (суміш, готова до застосування, розфасована по індивідуальним ампліфікаційним пробірках) маркуються пробірки з готовою сумішшю для аналізованих проб і пробірки для негативного контрольного зразка. Пробірки з позитивним контрольним зразком повністю готові до постановки в ампліфікатор. Проведення ампліфікації для наборів формату One Step починається з п.4.7.

4.2. За 20-30 хвилин до приготування робочої ампліфікаційної суміші витягти комплект реагентів для ПЛР (ампліфікації) з морозильника, розморозити вміст (бажано помістити пробірку з Taq-полімеразою в крижану баню). Пробірки з реакційною сумішшю і повністю розмороженим розчином розріджувача ретельно струснути для перемішування вмісту.

4.3. З компонентів набору приготувати суміш реагентів для ампліфікації з розрахунку на 1 пробу: рекомендується готувати суміш реагентів не менше ніж на 5 реакцій для достовірного дозування обсягу ферменту - 17,5 мкл розріджувача, 2,5 мкл реакційної суміші, 0,2 мкл Taq-полімери.

При приготуванні робочої ампліфікаційної суміші необхідно всі компоненти додавати окремими наконечниками.

4.4. Після додавання Taq-полімерази, яке проводиться в останню чергу, необхідно ретельно перемішати суміш піпетування.

4.5. Додати по 20 мкл робочої ампліфікаційної суміші в усі пробірки, підготовлені для ампліфікації.

4.6. Додати в усі пробірки по 1 краплі (близько 25 мкл) мінерального масла.

4.7. Внести 5 мкл зразка з обробленої аналізованої проби (см п. виділення ДНК) у відповідну пробірку з робочою ампліфікаційною сумішшю під шар масла.

4.8. Внести в пробірки для позитивних контрольних зразків по 5 мкл відповідного позитивного контрольного зразка ДНК, а в пробірку для негативного контрольного зразка - 5 мкл розріджувача, використовуючи індивідуальні наконечники з фільтрами.

Слід прийняти до ваги, що у комплектах реагентів формату One Step (суміш, готова до застосування, розфасована по індивідуальним ампліфікаційним пробіркам) позитивний контрольний зразок повністю готовий до постановки в програмований термостат (ампліфікатор).

4.9. Пробірки закрити і центрифугувати протягом 3-5 секунд при 1,5-3000 об/хв. при кімнатній температурі (+18 ... +25оС) на мікроцентрифузі-вортексі.

4.10. Перенести пробірки в прогрітий до температури +93оС (або +94оС) програмований термостат (ампліфікатор) і провести ампліфікацію за відповідними виду набору програмами:

До уваги: у комплектах реагентів формату OneStep (готова до застосування суміш розфасована по індивідуальним ампліфікаційним пробіркам) позитивний контрольний зразок повністю готовий до постановки в програмований термостат (ампліфікатор).

4.11. Пробірки закрити і центрифугувати протягом 3-5 секунд при 1,5-3000 об/хв. при кімнатній температурі (+18 ... +25оС) на мікроцентрифузі-вортекс.

4.12. Перенести пробірки в прогрітий до температури +93оС (або +94оС) програмований термостат (ампліфікатор).

5. Провести ампліфікацію за наступними програмами: ПОЛІГЕП В (HBV), ГЕРПОЛ (HSVII) ГЕРПОЛ1+2 (HSVI+II), ЕБАРПОЛ (Epstein-Barr virus), ЦИТОПОЛ (Cytomegalovirus) та інш.

6. Детекція продуктів ампліфікації. Поділ продуктів ампліфікації методом горизонтального електрофорезу.

6.1. Залити в апарат для електрофорезу TAE буфер, приготований на дистильованій воді розведенням 50хTAE в 50 разів.

6.2. До 2,0 г агарози додати 2 мл 50хTAE буфера і 100 мл дистильованої води.

6.3. Приготовлену суміш розплавити на електричній плиті або в мікрохвильовій печі. Додати до 100 мл розплавленої агарози 10 мкл 1% розчину бромистого етидію. Перемішати.

6.4. Охолодити розплавлену агарозу до температури 50-60°C і залити в планшет для заливки гелю. Для отримання в агарозному гелі кишень для нанесення зразків встановити на планшет гребінку, використовуючи затискач типу «бульдог». Після застигання агарози обережно вийняти гребінець з гелю і перенести планшет з гелем в камеру для проведення електрофорезу.

6.5. Нанести в кишені гелю по 10-15 мкл ампліфікату в послідовності відповідної нумерації проб. Нанести позитивні і негативні контролю.

6.6. Підключити електрофоретичної камеру до джерела живлення і задати напругу, відповідну напруженості електричного поля 10-15 В/см гелю. Провести електрофоретичний поділ продуктів ампліфікації в напрямку від катоду (-) до аноду (+). Контроль за електрофоретичної поділом здійснюється візуально по руху смуги барвника. Смуга барвника повинна пройти від старту 1,5-2 см.

Візуалізація результатів електрофорезу

6.7. Вийняти гель з форми і перенести його на скло УФ-трансілюмінатора.

УВАГА! З гелем агарози слід працювати в рукавичках. Бромистий етидій є сильним мутагеном.

6.8. Включити трансілюмінатор і проаналізувати результати аналізу. Фрагменти аналізованої ДНК проявляються у вигляді світних оранжево-червоних смуг при опроміненні УФ-випромінюванням з довжиною хвилі 310 нм.

7. Аналіз результатів

7.1. У негативному контрольному зразку (К-) для наборів з внутрішнім контролем повинна виявлятися одна смуга оранжево-червоного кольору, що відповідає внутрішньому контролю (ВК) (табл. 19). Поява другої смуги на рівні позитивного контролю свідчить про контамінацію (забруднення) компонентів набору.

Для наборів без внутрішнього контролю смуги повинні бути відсутні. Поява смуги на рівні позитивного контролю свідчить про контамінацію (забруднення) компонентів набору.

7.2. У позитивному контрольному зразку (K+) для наборів з внутрішнім контролем повинні виявлятися дві смуги: 1) смуга оранжево-червоного кольору, відповідна позитивного контролю (ПК) (табл. 20); 2) смуга оранжево-червоного кольору, що відповідає внутрішньому контролю. Для наборів без внутрішнього контролю повинна виявлятися одна смуга, відповідна ПК.

7.3. Аналізовані проби:

- відсутність смуги оранжево-червоного кольору строго на рівні позитивного контролю (ПК) свідчить про відсутність ДНК шуканого збудника в аналізованій пробі;

- наявність смуги, відповідної за електрофоретичну рухливість позитивного контролю - про присутність ДНК пошукового збудника в аналізованій пробі.

У всіх негативних зразках повинна виявлятися смуга оранжево-червоного кольору, що відповідає внутрішньому контролю ВК.

Якщо в аналізованому зразку для наборів з внутрішнім контролем відсутня як смуга позитивного контролю, так і смуга внутрішнього контролю, це означає, що реакція ампліфікації не пройшла (можливі причини: проба містить речовини, що інгібують ПЛР, неадекватна робота ампліфікатора, помилка виконання протоколу проведення аналізу). В цьому випадку, якщо в пробі присутня велика кількість ДНК шуканого збудника, то на гель-електрофореграмі може не спостерігатися смуги внутрішнього контролю (зразок 3 з таблиці 21). Це цілком допустима ситуація і такі проби слід інтерпретувати як позитивні.

8. Інтерпретація результатів

Таблиця 20

Контрольні зразки

Смуги фрагментів ДНК	K+	K-	K+	K-
ПК	+	-	-	+
ВК	+	+	-	+
Інтерпретація	Ампліфікація пройшла, методика аналізу виконана		Ампліфікація не пройшла (в пробі присутні інгібітори чи порушена методика проведення аналізу)	Контамінація (забруднення) компонентів набору

Таблиця 21

Аналізовані зразки

Смуги фрагментів ДНК	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
ПК	+	-	+	-
ВК	+	+	-	-
Інтерпретація	Присутня ДНК пошукового збудника	Відсутня ДНК пошукового збудника	Присутня ДНК пошукового збудника	Ампліфікація не пройшла (в зразку присутні інгібітори чи по- рушена мето- дика проведення аналізу)

9. Дії в разі інгібування реакції ПЛР

9.1. При відсутності в аналізованих зразках як смуги ВК, так і смуги ПК (інгібування реакції) необхідно провести повторний аналіз проби, починаючи зі стадії виділення ДНК.

9.2. 100 мкл розчину виділеної згідно п.4. ДНК перенести в нову пробірку з реагентом «ДНК-ЕКСПРЕС» і провести всю процедуру виділення (п.п. 4.1. - 4.4), постановки ПЛР (п.п. 5.1. - 5.10) та аналізу результатів (п.п. 6.1. - 6.8) заново.

9.3. Якщо процедура повторної обробки і аналізу проби, не призводить до появи смуги ВК або ПК, рекомендується повторно взяття біоматеріалу у пацієнта.

10. Умови зберігання і транспортування реагентів

10.1. Комплект «Набір для виділення ДНК/РНК із сироватки або плазми крові» повинен зберігатися при +2 ... +8оС протягом усього терміну придатності (6 місяців з дати виробництва). Допускається зберігання і транспортування цього комплекту при кімнатній температурі не більше 2 діб.

10.2. Комплекти для проведення ампліфікації (окремі компоненти) повинні зберігатися при температурі мінус 18-25оС протягом усього терміну придатності (6 місяців з дати виробництва). Допускається зберігання і транспортування цього комплекту при температурі не вище 0оС не більше 2,5 діб.

10.3. Комплекти для проведення ампліфікації формату One Step повинні зберігатися при температурі від +2 ... +8оС. Термін зберігання

-3 місяці з дати виробництва.

10.4. Комплект для електрофоретичної детекції № 1, агарози, 50хТАЕ-буфер і розчин бромистого етидію може зберігатися при кімнатній температурі протягом усього терміну придатності (вказаний на етикетці).

10.5. Комплект для електрофоретичної детекції № 2 і готові в агарозному гелі зразки повинні зберігатися при +2 ... +8оС протягом усього терміну придатності (6 місяців з дати виробництва).

Імунологічні (серологічні) методи дослідження інфекційних хвороб

Серологічні реакції застосовують в двох напрямках:

- Виявлення з діагностичною метою антитіл в сироватці крові обстежуваного за наявності набору відомих антигенів. Як антигени застосовують суспензії мікроорганізмів, інактивовані хімічними або фізичними методами, або використовують діагностикуми, що представляють фракції мікроорганізму. Як правило, результати серологічної діагностики отримують при дослідженні парних сироваток крові хворих, узятих в перші дні хвороби і через певні проміжки часу від початку захворювання.

- Визначення родової, видової і типової приналежності мікроорганізму або його антигенів з відомими імунними сироватками. Імунні сироватки повинні містити антитіла у високому титрі і бути строго специфічними. У лабораторній практиці застосовують серологічні реакції, засновані на прямій взаємодії антигену з антитілом (аглоутинація, преципітація) і опосередковані реакції (реакція непрямой гемаглоутинації, реакція скріплення комплекменту), а також реакції з використанням мічених антитіл або антигенів (імуноферментний, радіоімунний аналіз, метод флюорескуючих антитіл).

Реакція аглоутинації застосовується в лабораторній практиці для ідентифікації виділених мікроорганізмів або для виявлення специфічних антитіл в сироватці крові. Механізм реакції заснований на взаємодії детермінантних груп антигену з активними центрами імуноглобуліну в електролітному середовищі.

Реакція преципітації. Феномен преципітації полягає у взаємодії дрібнодисперсних антигенів (преципітиногенів) з відповідними антитілами (преципітинами) і утворенням преципітату. Постановку реакції преципітації здійснюють двома методами: у рідкому середовищі - за типом реакції флокуляції, кільцепреципітації або в щільному середовищі

в агарі (гелі). Реакцію преципітації застосовують в двох цілях: виявлення антигенів по відомій імунній сироватці, або антитіл з використанням відомих антигенів. Існує багато варіантів постановок реакції, але найчастіше використовують наступні методики: реакція преципітації в гелі по Оухтерлоні, радіальна імунодифузія по Манчині, реакція імуноелектрофорезу, реакція флокуляції, кільцепреципітації.

Реакція скріплення комплементу (РСК) використовується для лабораторної діагностики венеричних захворювань, рикетсіозів, вірусних інфекцій (грип, кір, кліщовий енцефаліт та ін.) і ґрунтується на здатності комплементу зв'язуватися з комплексом антиген+антитіло. Комплемент адсорбується на Fc-фрагменті імуноглобулінів G і M. Реакція протікає в дві фази. Перша фаза - взаємодія антигену і антитіла. Як матеріал, що містить антитіла, використовується досліджувана сироватка, до якої додається відомий антиген. До цієї системи додають стандартний комплемент і інкубують при 37 °C протягом однієї години.

Друга фаза - виявлення результатів реакції за допомогою індикаторної гемолітичної системи (еритроцити барана і гемолітична сироватка кролика, що містить гемолізину до еритроцитів барана). До суміші антиген + антитіло + комплемент (1-а фаза) додають індикаторну систему і знов інкубують при 37°C протягом 30 - 60 хв., після чого оцінюють результати реакції. Руйнування еритроцитів відбувається у разі приєднання до гемолітичної системи комплементу.

Реакція непрямої гемаглютинації (РНГА). РНГА застосовують в двох варіантах: з відомим антигеном для виявлення антитіл або з відомими антитілами для виявлення антигену. Ця реакція специфічна і застосовують її для діагностики захворювань, що викликані бактеріями і рикетсіями. Для постановки РНГА використовують еритроцитарні діагностичні тисими, приготовані шляхом адсорбції на еритроцитах антигенів або антитіл залежно від мети дослідження. У позитивних випадках ступінь аглютинації еритроцитів відзначають плюсами.

Реакція гемаглютинації (РГА) і реакція гальмування гемаглютинації (РГГА). В основі РГА лежить здатність еритроцитів склеюватися при адсорбції на них певних антигенів. Як досліджуваний матеріал при гемаглютинації використовують алантоїсну, амніотичну рідину, суспензію хоріоалантоїсних оболонок курячих ембріонів, суспензії і екстракти з культур або органів тварин, заражених вірусами, нативний інфекційний матеріал. РГА не є серологічною, оскільки відбувається без участі імунної сироватки і використовується для вибору робочого розведення антигену для постановки РГГА або наявності антигену (вірусу) в

досліджуваному матеріалі (наприклад, при грипі). У реакції використовуються еритроцити тварин, птахів, людини I (0) групи крові. При позитивному результаті РГА дослідження продовжують, визначаючи тип виділеного вірусу за допомогою реакції гальмування гемаглютинації типоспецифічними сироватками.

РТГА заснована на властивості антисироватки пригнічувати вірусну гемаглютинацію, оскільки нейтралізований специфічними антитілами вірус втрачає здатність аглютинувати еритроцити.

Реакція імуофлуоресценції (РІФ). РІФ заснована на з'єднанні антигенів бактерій, рикетсій і вірусів із специфічними антитілами, міченими флуоресцуючими фарбниками (флуоресцеїнізотіоціанат, родамін, В-ізотіоціаніт, лісатинродамін В-200, сульфохлорид та ін.), що мають реакційно-здатні групи (сульфохлорид, ізотіоціаніт та ін.). Ці групи з'єднуються з вільними аміногрупами молекул антитіл, які не втрачають при обробці флуорохромом специфічної спорідненості до відповідного антигену. Комплекси антиген-антитіло, що утворилися, стають добре видимими структурами, що яскраво світяться, під люмінесцентним мікроскопом. З допомогою РІФ можна виявляти невеликі кількості бактерійних і вірусних антигенів.

Імуоферментний аналіз (ІФА) використовується для виявлення антигенів за допомогою відповідних ним антитіл, кон'югованих з ферментом-міткою. Після з'єднання антигену з міченою ферментом імуною сироваткою в суміш додають субстрат і хромоген. Субстрат розщеплюється ферментом, а його продукти деградації викликають хімічну модифікацію хромогену. При цьому хромоген міняє свій колір - інтенсивність забарвлення прямо пропорційна кількості молекул антигену і антитіл, що зв'язалися. ІФА застосовують для діагностики захворювань, викликаних вірусними і бактерійними збудниками.

Діагностика *in vitro* (визначення IgE антитіл) специфічної алергії

Проведення ефективних лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів з алергійними захворюваннями повинне здійснюватися з урахуванням достовірної інформації про те, на які конкретно алергени має місце сенсibilізація у хворого. Міжнародними консенсусами визначено, що діагностика алергії повинна базуватися на визначенні специфічних IgE антитіл. У зв'язку із цим, особливу актуальність здобуває достовірна специфічна діагностика алергії, з визначенням причинних алергенів у

кожному конкретному випадку. Звичайно ж, у багатьох випадках ретельне опитування, збір алергологічного анамнезу може забезпечити виявлення алергенів, із уживанням яких (або контактом з якими) пов'язане погіршення стану пацієнта. Однак існують ситуації, при яких визначення причинно-значимих алергенів є неможливим або важким (табл.22).

Таблиця 22

Клінічний перебіг хвороби й особливості сенсibilізації,
які ускладнюють визначення причинно-значимих алергенів

№ п.п.	Особливості сенсibilізації	Клінічні особливості плин у захворювання
1	Виражена полісенсibilізація пацієнта (до багатьох алергенів різних груп)	Важкий перебіг хвороби з постійними проявами захворювання
2	Різний ступінь сенсibilізації до наявних алергенів	Порівняно невеликі, рідкі загострення хвороби
3	Контакт або використання алергенів з низьким, середнім рівнем сенсibilізації	Незвичайні форми проявів алергічного захворювання тощо
4	Велика кількість алергенів	Загострення або ремісії хвороби, асоційовані з іншими механізмами розвитку алергопатології або клінічно схожими проявами інших захворювань
5	Участь у патогенезі хвороби різних механізмів розвитку алергопатології (аутоімунні, IgE залежні та ін.)	
6	Перехресні реакції на різні алергени, у тому числі й неспоріднених груп	

Це як клінічні особливості перебігу хвороби, так і різний ступінь сенсibilізації пацієнта до окремих алергенів (різні концентрації специфічних IgE). У невизначеність зв'язків між клінічною картиною захворювання та вживанням, контактом з алергенами, вносять також кількість алергенів, до яких сенсibilізований хворий, перехресні реакції на окремі антигени алергенів, наявність і значимість інших механізмів розвитку загострень алергії; супутні захворювання, не справжні алергійні реакції тощо.

Деякі країни світу роблять тест-системи з визначення специфічних IgE (табл. 23, рис. 7).

Таблиця 23

Країни, в яких проводяться тест-системи
з визначення специфічних IgE

Назва фірми	Країна
Phadia AD	Швеція
«Fooke Laboratorien GMBH»	Німеччина
«R-Biopharm»	Німеччина
«Qiagen GMBH»	Німеччина
«HAL ALLERGY GMBH»	Нідерланди-Німеччина
«Hitachi Chemical diagnostics» inc. (дистриб'ютор «Люмінері»)	США
«CARLA SYSTEM» (Radim)	Італія
«ADALTIS S.p.A.»	Італія
ООО НВО «IMMUNOTEX»	Росія

Це пов'язано з тим, що для забезпечення гарної діагностики причинно-значимих алергенів потрібна висока чутливість аналізу на рівні долей нанограма. Слід зазначити, що імпорتنі тест-системи характеризуються дуже високою вартістю (собівартість тест-систем становить від 3 до 4 євро за аналіз і вище, а для хворого цей аналіз коштує в межах від 6-8 євро). Крім того, перелік алергенів для діагностики в імпортних тест-системах не містить низку розповсюджених в Україні продуктів, побутових алергенів і ін.

Слід зазначити, що в Україні дотепер тест-системи для специфічної алергодіагностики не вироблялися. Сьогодні вироблені ТОВ «Укрмед-Дон» (Донецьк) діагностичні набори з визначення специфічних IgE антитіл, які були розроблені в Донецьком національному медичному університеті, відповідають усім міжнародним стандартам. Алергени виробляються згідно з розробленими технологічними інструкціями та на найсучаснішому високотехнологічному устаткуванні. Застосовуються єдині методики контролю якості, як кожного напівпродукту, так і готової форми. Вартість досліджень на вітчизняних тест-системах у 6-10 разів нижче у порівнянні з імпортними аналогами.

Оцінку отриманих результатів специфічних IgE антитіл у дорослих осіб доцільно проводити по міжнародній стандартній шкалі, яка включає в себе шість класів ступеня сенсibiliзації. Оцінка результатів специфічних IgE антитіл у дітей до 10 років має деякі особливості, виявлені в процесі досліджень.

Визначені закономірності нормальних рівнів специфічних IgE антитіл наведені в таблиці нижче, у вигляді шкали рівнів сенсibilізації залежно від віку (табл. 24).

Таблиця 24

Шкала ступеня сенсibilізації осіб різного віку,
виходячи із концентрації специфічних IgE антитіл

Рівень специфічного IgE	до 2 років	2-5 років	2-5 років	Дорослі
Відсутній	<0,25 МО/ml	<0,20 МО/ml	<0,15 МО/ml	<0,35 МО/ml
Низький	0,26-0,40 МО/ml	0,21-0,32 МО/ml	0,16-0,24 МО/ml	0,36-0,70 МО/ml
Середній	0,41-1,50 МО/ml	0,33-1,20 МО/ml	0,25-0,90 МО/ml	0,71-3,50 МО/ml
Високий	1,51-10,00 МО/ml	1,21-8,00 МО/ml	0,91-6,00 МО/ml	3,51-17,50 МО/ml
Дуже високий	10,01-25,00 МО/ml	8,01-20,00 МО/ml	6,01-15,00 МО/ml	17,51-50,00 МО/ml
Винятково високий	>25,0 МО/ml	>20,0 МО/ml	>15,0 МО/ml	>50,0 МО/ml

Порівняння розроблених фахівцями Донецького національного медичного університету ім. М.Горького тест-систем з наборами провідного світового виробника - Phadia AD (Швеція) продемонструвало високу чутливість виявлення діагностично значимих специфічних IgE для низького та середнього класу алергії, не визначених у низці випадків за допомогою тест-систем інших країн. Слід зазначити високий ступінь ідентичності отриманих результатів з використанням вищевказаних тест-систем (рис. 7).

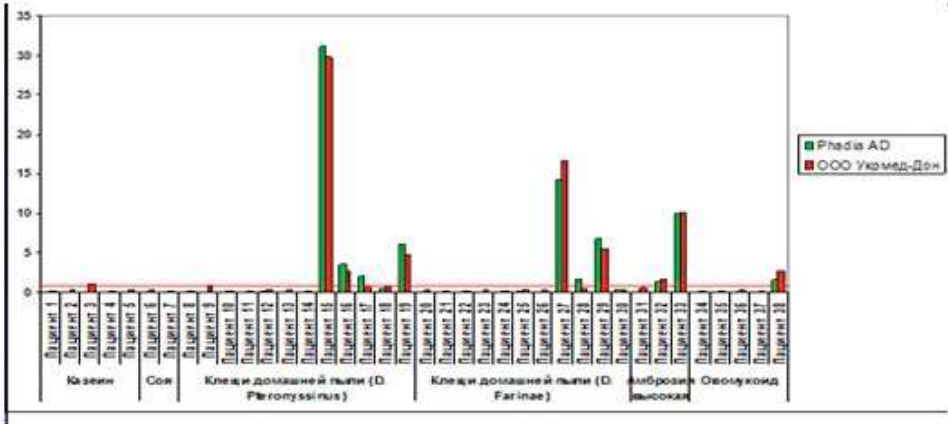


Рис. 7. Порівняння результатів обстеження за допомогою тест-систем виробництва Phadia AD (Швеція) та ІФА тест-систем ТОВ «Укрмед-Дон» (Україна)

Розроблені вітчизняні тест-системи відносяться до 4-ого покоління, і мають високу чутливість і специфічність. Вони дозволяють підбирати для досліджень індивідуальний перелік необхідних харчових продуктів, побутових, пилових, мікробних алергенів тощо.

Дизайн тест-систем, а також вимоги до пакувальних матеріалів, виконані у відповідності до міжнародних стандартів. Реактиви, які входять до складу наборів, упаковано у флакони та ампули, оснащені герметичними кришками, що виключає травматизацію лаборанта під час роботи з ними. Сорбований планшет стриповано, поміщено у вакуумне упакування з інертним газом для того, щоб уникнути втрати якості при зберіганні.

Дані тест-системи дозволяють детектувати специфічні IgE антитіла до яйця курячого, молока коров'ячого та інших харчових продуктів від 0,1 до 100 МО/мол. При цьому використовуються стандарти в діапазоні 0,35-100 МО/мол.

Слід особливо підкреслити, що розроблено системи до унікального переліку алергенів, до яких можливе виявлення сенсibilізації (табл. 25). Важливою є розробка тест-систем, які визначають ступінь сенсibilізації до різних сортів яблук, персиків, винограду, комплексів алергенів тощо.

Включено низку продуктів, які розповсюджені в Україні та відсутні в імпортованих панелях (сир, кефір, мінтай, варена капуста, фруктоза, сахароза та інші). Слід зазначити, що є можливим проведення індивідуального обстеження, використовуючи алергени, надавані пацієнтом.

Отриманий досвід демонструє, що розробка індивідуальної дієти та антиалергічних заходів з виключенням або обмеженням вживання, контакту із причинно-значимими алергенами забезпечує важливий лікувально-профілактичний ефект та сприяє в більшості випадків припиненню рецидивів алергічних захворювань або знижує їхню важкість перебігу.

ПОНЯТТЯ ПРО ІМУННИЙ СТАТУС ТА ІМУНОГРАМУ. ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ІМУНОГРАМ

Згідно сучасним уявленням імунна система - це система, що забезпечує структурний гомеостаз організму, захист від бактерій, вірусів, паразитів, відторгнення чужих тканин, токсинів, протипухлинний захист, толерантність до своїх тканин. Структурний гомеостаз полягає в забезпеченні пошуку, розпізнавання, зв'язування і руйнування чужорідного. У разі специфічного імунного реагування - запам'ятовуванні чужого.

Це досягається шляхом розпізнавання та нейтралізації носіїв чужорідної генетичної інформації або своїх клітин, що змінили свою антигенну структуру і стали чужими ефекторними і регуляторними факторами. Ефекторні - ті, що безпосередньо знищують чуже або своє, яке набуло антигенні властивості, «стало чужим».

Фактори природного імунітету:

- а) клітинні - клітини загальної запальної реакції і натуральні кілери;
- б) гуморальні - система комплементу, інтерферони, білки гострої фази запального процесу.

Фактори адаптивного імунітету:

- а) клітинні - цитотоксичні Т-лімфоцити;
 - б) гуморальні - специфічні антитіла.
- Регуляторні - ті, які регулюють специфічність і силу імунної відповіді (Т-хелпери, цитокіни).

Імунодіагностика є найважливішою методичною основою клінічної імунології, за допомогою якої вдається характеризувати окремі ланки імунної системи та їх функціональний стан.

Для об'єктивної оцінки стану імунної системи введено поняття про імунний статус.

Імунний статус – це сукупність кількісних і якісних характеристик, що відображають стан імунної системи людини в конкретний момент часу.

При оцінці імунної системи необхідно знати про існування індивідуальної варіабельності показників імунітету, враховувати, що зміна одного показника викликає компенсаторні реакції інших показників. Дефект частини компонентів або ланок імунної системи як природжений, генетично зумовлений, так і придбаний, може бути досить повно компенсований іншими компонентами імунної системи. Якщо адаптація такої дефектної системи відбувається в сприятливих фізіологічних умовах,

то гомеостаз може достатньо повно стабілізуватися, створивши необхідний баланс наявних компонентів. Подібна збалансована система може працювати достатньо ефективно навіть в екстремальних умовах, хоча ризик її зриву все ж таки може бути значно вищий, ніж у системи, всі компоненти якої повноцінні.

Функціональна активність імунокомпетентних клітин знаходиться під постійним впливом нейроендокринних чинників (нейро-ендокринно-імунна вісь). Існують вікові відмінності показників імунного статусу.

Виявлені сезонні коливання функціональної активності імунної системи. Так встановлено, що максимальне значення показників Т- і В-ланок імунітету спостерігається в зимовий час. Зниження кількості і функціональної активності Т-лімфоцитів відбувається навесні, а В-лімфоцитів – влітку. Виявлені також добові ритми зміни показників імунного статусу: максимальна кількість лімфоцитів відмічена в 24 год., найменша – при пробудженні.

Дефекти імунної системи виявляються в період її активної роботи. Таким чином, підсумовуючи можна виділити три основні типи активного функціонування імунної системи.

Перший тип - це нормальне в своїй основі функціонування, яке зустрічається у більшості захворювань (гострих, хронічних, рецидивуючих). В межах цього нормального функціонування може розвиватися недостатність роботи імунної системи, проте вона є такою, що проходить, тимчасовою і при усуненні відповідних причин система повертається в стан нормальної роботи.

Другий тип - патологічне функціонування, пов'язане з поломками якої-небудь специфічної ланки імунної системи в реакції на певний антиген. Ненормальність функціонування імунної системи в цьому випадку пов'язана з тим, що специфічна ланка невірно направляє хід імунної відповіді. Це може виявлятися як в безконтрольному посиленні імунної реакції (алергія), або зриві толерантності до свого антигену (автоімунні захворювання), так і в ослабленні відповіді на чуже (онкологічні захворювання).

Третій тип - патологічне функціонування, пов'язане з дефектом якої-небудь ланки або компоненту імунної системи. Це відбувається, коли механізми компенсації через які-небудь причини (наприклад, дуже великого дефекту, несприятливих умов життя та ін.), не спрацювали, система залишилася незбалансованою і не може адекватно реагувати на чужорідне. Дефект компонентів може бути природженим (природжені імунодефекти) або придбаним (хвороби кровотворення, пов'язані зі злоякісним

переродженням імунокомпетентних клітин; СНІД - з виборчим знищенням вірусом Т-хелперів).

Імунологічне обстеження потребує рішення наступних завдань: 1) повна оцінка стану здоров'я, 2) виявлення дисфункцій імунної системи (первинна та вторинна імунна недостатність, аутоімунний процес, алергія і т. д.), 3) визначення ступеню тяжкості порушень імунної системи, 4) встановити порушену ланку імунітету; 5) визначення захворювань, у патогенезі яких можливі імунні порушення; 6) виявлення генетично опосередкованих дефектів імунної системи; 7) виконати контроль дії шкідливих факторів; 8) стан до і після вакцинації в групах ризику; 9) контроль імуномодуючої, імуносупресивної і цитостатичної терапії; 10) оцінка та прогноз ефективності імунотерапії; 11) діагностика гострих і хронічних інфекцій різної етіології, в тому числі СНІД; 12) діагностика аутоімунних, імунокомплексних, алергічних захворювань; 13) діагностика лімфопроліферативних та інших злоякісних новоутворень; 14) обстеження реципієнтів до і після трансплантації органів.

Для постановки діагнозу імунопатології або заключення про роль імунних порушень у патогенезі різних захворювань рекомендується проведення наступних етапів досліджень:

I. Аналіз анамнезу

II. Клінічне обстеження

III. Імуно-лабораторне обстеження.

1. Загальний аналіз крові, ШОЕ, С-реактивний білок, ревматоїдний фактор.

2. Оцінка клітинного (Т-ланки) імунітету:

Скринінгові методи:

- визначення загального числа лімфоцитів;
- визначення відсоткового і абсолютного числа зрілих Т-лімфоцитів - CD3 (+) та двох основних субпопуляцій - хелперів CD4 (+) і кілерів / супресорів CD8 (+). При цьому необхідно звертати увагу на кількість "подвійних негативів" - CD3 (+) CD4 (-) CD8 (-) і "подвійних позитивів" - CD3 (+) CD4 (+) CD8 (+);

- дослідження відповіді лімфоцитів на Т-клітинний мітоген - фітогемаглютинін (ФГА) в реакції бластної трансформації (РБТЛ).

Уточнюючі методи:

- визначення "активаційних маркерів" CD25 і HLA II на Т-лімфоцитах;

- дослідження продукції цитокінів - гама-інтерферону, інтерлейкіну-2, -4, фактора некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерлейкіну-6 in vivo і in vitro;
- вивчення проліферативної відповіді в РБТЛ на специфічний антиген;
- дослідження процесів апоптозу Т-лімфоцитів методом визначення CD95.

3. Оцінка гуморального (В-ланки) імунітету:

Скринінгові методи:

- визначення відсотка і абсолютної кількості В-лімфоцитів - CD20 (+) або CD19 (+);
- дослідити рівні неспецифічних імуноглобулінів А, М, G, Е в сироватці крові;
- визначення циркулюючих в крові імунних комплексів;
- дослідження відповіді лімфоцитів на В-клітинний мітоген - мітоген лаконоса (PWM) в РБТЛ.

Уточнюючі методи:

- визначення специфічних імуноглобулінів А, М, G, Е в сироватці крові;
- визначення продукції ІЛ-6 in vivo і in vitro;
- визначення секреторного IgA.

4. Оцінка системи фагоцитів (нейтрофілів):

Скринінгові методи:

- оцінка абсолютного числа нейтрофілів;
- дослідження інтенсивності поглинання мікробів фагоцитами (відсоток клітин-фагоцитів і середня здатність до поглинання кожного фагоцита);
- оцінка стану киснево-залежного механізму бактерицидності фагоцитів по НСТ тесту.

Уточнюючі тести:

- інтенсивність хемотаксису (міграції) фагоцитів;
- адгезійна здатність нейтрофілів до пластики і оцінка числа клітин з адгезійними молекулами CD11/CD18 на мембрані.

5. Оцінка системи комплементу:

- визначення загального комплементу по CH50;
- визначення кількості Clq, C3, C3a, C4, C5a, C1 inh;

Враховуючи різноспрямованість імунологічних тестів, різну діагностичну та прогностичну значимість, ступінь складності набір уніфікованих імунологічних методик можна розділити на 2 рівня.

Тести I рівня (орієнтовні, скринінгові тести). За допомогою тестів першого рівня можна виявити грубі дефекти в клітинному і гуморальному імунітеті, а також у системі фагоцитів. Використання цих тестів в повсякденній практиці клінічного імунолога дає можливість підтвердити або спростувати припущення про порушення функціонування імунної системи.

Тести II рівня (аналітичні, уточнюючі). За допомогою тестів другого рівня можна виявити тонкі дефекти в клітинному і гуморального імунітету, а також у системі фагоцитів. Використання цих тестів у практиці клінічного імунолога дає можливість встановити вид імунодефіциту, точно виявити порушення, що призвели до дисфункції імунної системи.

Після аналізу певних показників і зіставлення їх з клініко-анамнестичними даними лікар обґрунтовує необхідність продовжити імунологічне обстеження пацієнта або визнати його імунологічно здоровим.

Далі представлений бланк розширеної імунограми, що враховує скринінгові і уточнюючі методи дослідження імунітету. У ній представлені норми по кожному блоку досліджень (табл. 26).

ІМУНОГРАМА

I. Паспортні дані

II. Діагноз

III. Параметри клітинного імунітету

Таблиця 26

Імунограма та її характеристика

Кількість лімфоцитів та їх субпопуляцій в периферичній крові	Відносна норма (%)	Абсолютна норма в мм ³
1. Загальні лейкоцити		4,0-8,0x10 ⁹ /л
2. Лімфоцити	28-39	1,6-2,4x10 ⁹ /л
3. CD3 (Т-лімфоцити)	50-80	1000-2200
4. CD4 (Т-хелпери)	33-46	310-1570
5. CD8 (Т-кілери/Т-супресори)	17-30	280-990
6. Імунорегуляторний індекс CD4/CD8		1,4-2,0
7. CD16 (NK- клітини)	12-23	75-540
8. CD20 (В-лімфоцити)	17-31	110-530
9. CD25 (рецептор до ІЛ-2)	13-24	208-576
10. HLA II	19-30	340-720
11. CD95	5-7	90-112

IV. Функціональна активність лімфоцитів

Реакція бласттрансформації лімфоцитів	Фітогемаглютинін	Мітоген лаконоса (PWM)
Спонтанна	До 10 %	До 10 %
Індекс стимуляції	50-70%	40-60%

V. Параметри гуморального ланцюга імунітету

Імуноглобуліни сироватки	Норма
Ig M (г/л)	0,5-1,9
Ig G (г/л)	8-16
Ig A (г/л)	1,4-4,2
Ig E (МО/мл)	20-100

VI. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК)

Показник	Норма
ЦІК	30 – 50 Од. опт. щільності

VII. Система нейтрофільних гранулоцитів

Поглиняльна активність фагоцитів	Норма
Фагоцитарне число	60-80 %
Фагоцитарний індекс	1,5-3,5
Адгезія	40-55 %

НСТ-тест	Норма
спонтанний	до 10%
індукований	-
різниця	>16%

Показник	FMLP (норма)	ІІ-8 (норма)
Індекси міграції	2,6-2,8	1,7-3

VIII. Система комплементу

Вміст компонентів комплементу у сироватці	Норма (мкг/мл)
CH-50	30 – 60 гем. Од/мл
Clq	100-250
C3	700-1800
C3a	0,05-0,15
C4	200-500
C5a	0,01-0,03
C1 inh	150-350

IX. Параметри цитокінового ланцюга імунітету

Продукція цитокінів	Спонтанна (норма)	Індукована (норма)	В сироватці крові (норма)
1. ІФН- α (пг/мл)	30-50	1000-5000	0-50
2. ІЛ-1 β (пг/мл)	30-50	1000-5000	0-50
3. ІЛ-2 (Од/мл)	0-0,5	10-25	
4. ІЛ-4 (пг/мл)	30-50	1000-5000	0-50
5. ІЛ-6 (Од/мл)	30-50	1000-5000	0-50
6. ІЛ-8 (пг/мл)	30-100	1000-5000	0-50
7. ФНП- α (пг/мл)	30-50	500-3000	0-50

X. Система HLA

HLA-A HLA-C
HLA-B HLA-DR

Інтерпретація імунограм

Оцінка лейкограми. Оцінку стану імунної системи рекомендується починати з лейкограми, що дозволяє визначити відносний і абсолютний зміст клітин загальної запальної реакції (моноцитів, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, великих грануловмісних лімфоцитів), які є морфологічними аналогами клітин-природних кілерів; сюди ж можна віднести

тромбоцити, оскільки вони мають безпосереднє відношення до неспецифічної імунної реакції і лімфоцитів. Перед тим як визначати функціональні властивості клітин імунної системи, необхідно оцінити стан клітин загальної запальної реакції з описом їх морфології. В нормі в крові вони повинні бути в спокійному стані без ознак активації.

Це означає, що лівий зсув є показником напруги клітин гострої запальної реакції; токсогенна зернистість нейтрофілів - показником виходу в циркуляцію IL-1, TNF- α разом чи порізно; ознакою активації нейтрофілів є їх здатність утворювати розетки з власними еритроцитами або з іншими клітинами за рахунок експресії підвищеної кількості молекул адгезії - ознака циркуляції прозапальних цитокінів - IL-1 і TNF- α ; на активацію нейтрофілів вказує підвищення активності мієлопероксидази; наявність вакуолізації цитоплазми нейтрофілів і моноцитів - ознака того, що гранули, що містять ферменти, скинуті в мікроциркуляторному руслі якогось органу, тобто можливе формування шокового органу і розвиток системної запальної реакції. Показником формування шокового органу є збільшення вмісту середніх молекул за рахунок розщеплення альбуміну протеазами нейтрофільних гранул. Зростання гематокриту є свідченням активації ендотелію, що тягне за собою активацію первинного тромбоцитарного гемостазу. У цій ситуації необхідно контролювати не тільки вміст тромбоцитів в динаміці, але також обов'язково в динаміці визначати вміст фібриногену, коагулограму. Таким чином, для оцінки імунного статусу ми часто виходимо за рамки чисто імунологічного обстеження.

Морфологію моноцитів оцінюють за тим же принципом, що і нейтрофілів. Проте слід мати на увазі, що з усіх клітин гострої запальної реакції моноцити є головним ушкоджуючим фактором для власних тканин.

Оцінка лімфоцитів. Лімфоцитоз, як правило, є ознакою вірусної інфекції. При зараженні лімфотропними вірусами в циркуляції з'являються атипові моноклеари. Великі лімфоцити з деконденсованим хроматином в ядрі і ядерцях є ознакою активного імуногенезу. ВГЛ - великі грануловмісні лімфоцити - беруть участь, насамперед, у противірусній імунній відповіді (неспецифічна захист). Поява в периферичній крові великої кількості лімфоцитів з дегенеративною формою ядра свідчить про масовий апоптоз, якого в нормі не повинно бути, і може бути наслідком попередньої гіперактивації лімфоцитів, в тому числі і не без невинуватого застосування імуностимуляторів. Середні лімфоцити з гранулами є морфологічними аналогами цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD8 ζ .

Наступним етапом оцінки імунограми є вивчення субпопуляційного складу лейкоцитів, відносного і абсолютного їх змісту. Як приклад розглянемо, як змінюється лейкограма при гострому запальному процесі при нормальному початковому стані імунної системи і успішному результаті гострого запального процесу. Мінімальні клінічні прояви, зазвичай вислизують від уваги клініциста, починаються на стадії продрому, коли в організмі є достатня кількість антигену, що підлягає знищенню. Імунна система активується: в периферичній крові знижується вміст еозинофілів у зв'язку з їх відходом з циркуляції у вогнище запалення. В кінці продрому відзначається відносний лейкоцитоз. Розпал захворювання характеризується наростаючим лейкоцитозом і корелює з розповсюдженістю і силою запального процесу. Збільшується відносне число нейтрофілів, з'являється зрушення ядерної формули нейтрофілів вліво. На стадії розгорнутої клінічної картини захворювання лейкоцитоз досягає максимальних значень, підвищується ШОЕ, має місце моноцитоз, зниження відносного числа нейтрофілів, підвищення відсоткового вмісту лімфоцитів. До цього моменту імунна система реагувала за рахунок переважно неспецифічних своїх ланок, механізмів швидкого реагування. Для включення повноцінної специфічної імунної відповіді необхідний певний час. За 4-5 днів від початку захворювання формуються антиген-специфічні клони Т-лімфоцитів, починається синтез антигенспецифічних імуноглобулінів трансформованими в плазматичні клітини В-лімфоцитами. При нормальній реакції імунної системи в цей період починається наступна стадія гострого запального процесу - криза. Найважливішою ознакою перелому, що розпочався, є нормалізація відносного вмісту еозинофілів у периферичній крові, яка іменувалася на початку століття «зорею одужання». Ці події є відображенням активації Т-хелперів 2 типу, які синтезують ІЛ-4 та ІЛ-5, що є необхідними для перемикання синтезу плазматичними клітинами імуноглобулінів з одного класу в інший (з IgM на IgG), а також є фактором, що приваблює еозинофіли. Для лікаря нормалізація еозинофілів у циркуляції є важливою ознакою, тому що це відбувається за добу-дві до клінічних ознак перелому, після чого починається зниження кількості лейкоцитів. Надалі вміст лейкоцитів нормалізується, на цій стадії зберігається високий рівень (%) лімфоцитів.

Таким чином, лейкограма може дати інформацію про стан хворого і про перебіг запального процесу. Зміни вмісту специфічних клітин імунної системи при запальному процесі характеризуються зменшенням відносної кількості Т-лімфоцитів вже на стадії продрому і продовжуються на стадії розвитку клінічної картини захворювання.

Це пов'язано з відходом клітин у вогнище запалення. Висока чутливість показника вмісту в крові Т-лімфоцитів обумовлена тим, що у вогнище запалення швидко разом з гранулоцитами спрямовуються найбільш активні Т-лімфоцити, а Т-клітини, що володіють низькою метаболічною активністю (юні, старі або дефектні клітини, а також клітини з блокованими рецепторами, тобто тимчасово неактивні), які залишаються в кровотоці, звичайними лабораторними методами виявляються погано і тому потрапляють в розряд нульових клітин. Тому в аналізі ми маємо різке зниження вмісту Т-лімфоцитів і підвищення кількості нульових клітин.

При природжених і придбаних імунodefектах також спостерігається зниження в крові кількості лімфоцитів, часто навіть абсолютної - прикладом цьому може служити СНІД. Для ряду природжених імунodefектів зниження рівня Т-лімфоцитів не характерне (синдром Луї-Бар - атаксія-телеангіоектазія, дефіцит аденозіндезамінази, майже все дис- і агамаглобулінемії).

Збільшення відносного числа лімфоцитів достатньо часто зустрічається при розладах вегетативної нервової системи. Співвідношення Т-, В- і нульових клітин, Т-хелперів і Т-супресорів при цьому не змінюється, що свідчить про викид в кровотік підвищеної кількості лімфоцитів, що викликане звичайним подразненням.

З іншого боку, зростання кількості лімфоцитів при ендокринних захворюваннях, особливо при тиреотоксикозі, що супроводжується лейкоцитозом, характеризується зниженням числа Т-лімфоцитів при підвищенні рівня Т-супресорів і кількості нульових клітин, що вказує на включення в активний процес лімфоцитарної ланки.

Лімфопроліферативні захворювання характеризуються істотним підвищенням кількості лімфоцитів, причому залежно від типу процесу на фоні або лейкоцитозу, або лейкопенії.

Зростання відносної кількості В-лімфоцитів, іноді вельми значне, відзначається під час кризи, коли включається гуморальна специфічна імунна відповідь. Відновлення кількості Т-лімфоцитів, зазвичай, збігається з процесом одужання.

Однак, розвиток гострого запального процесу в великій мірі залежить від вихідного стану імунної системи - чи знаходиться вона в нормальному функціональному стані або має дефекти, чи знаходиться під впливом раніше перенесеного або наявного захворювання. Перебіг і результат захворювання залежить значною мірою від кількості та якості антигену, його інвазивності, агресивності, токсичності та ін. Нарешті, на перебіг гострого запального процесу істотний вплив може надати локалізація процесу.

У другій половині запального процесу спостерігається підвищення в крові відносної кількості В-лімфоцитів. Найчастіше це має місце при вірусних інфекціях. Як правило, даний показник підвищується паралельно із збільшенням лімфовузлів, регіонарних до запального вогнища. Зростання процентного вмісту В-лімфоцитів спостерігається зазвичай при затяжних запальних процесах. Підвищений протягом тривалого часу рівень В-лімфоцитів характерний для хворих тіреотоксикозом.

Гострий і хронічний лейкоз в більшості випадків характеризується патологічним збільшенням вмісту в крові В-лімфоцитів, нерідко паралельно з підвищенням числа нульових клітин. Подібні захворювання супроводжуються лейкоцитозом з лімфоцитозом. Проте при алейкемічних формах, особливо на ранніх стадіях процесу, вміст в крові лейкоцитів знаходиться в межах норми, тоді як кількість В-клітин різко підвищена (до 90%).

При природжених імунодефектах може спостерігатися підвищення відносного змісту В-лімфоцитів, що найбільш характерно для швейцарського типу гіпогамаглобулінемії (комбінованого імунодефіциту, при якому знижені рівні імуноглобулінів фактично всіх класів); воно зустрічається більш ніж у 60 % хворих. При даній патології В-лімфоцити дефектні і не можуть диференціюватися в повноцінні плазматичні клітини, що секретують імуноглобуліни. Підвищення кількості В-лімфоцитів часто виявляється також при синдромі Незелофа (французький тип імунодефіциту). Однак, при багатоімунодефектах, особливо комбінованих, кількість В-лімфоцитів знижена, що є наслідком зменшення загального числа лімфоцитів у крові.

Поява плазматичних клітин в периферичній крові є ознакою різкого подразнення тканини лімфовузлів, в яких виникає їх гіперпродукція, яка веде до посиленого викиду плазматичних клітин у кровотік.

Виявлення в крові дорослої людини плазматичних клітин (зазвичай в кількості 1-3%) пов'язане з наявністю одного із захворювань: інфекції - кір, краснуха (до 20% випадків), холера (пізні стадії), бактерійна дизентерія, а також важкі форми малярії, висипного і черевного тифу. Важкі форми грипу у дітей також можуть супроводжуватися появою в крові істотної кількості плазматичних клітин. Плазматичні клітини можуть зустрічатися у крові хворих важкими формами анемії.

Плазматичні клітини постійно виявляються при плазмоцитомі (множинній мієломі) і плазмоклітинному лейкозі. Вони можуть виявлятися при хронічному В-лейкозі, причому зазвичай на пізніх стадіях захворювання.

Фагоцитарна активність лейкоцитів. Наступним етапом оцінки імунограми є визначення фагоцитарної активності лейкоцитів. Фагоцитоз є неспецифічною реакцією імунної системи на потрапляння в організм чужого. Від того, наскільки ефективним є фагоцитоз, залежить запобігання дисимінації антигену в організмі і успішне знищення чужого на першому етапі імунної відповіді. Наявність дефектів фагоцитарної системи веде до розвитку патологічних станів, таких як часті піогенні інфекції, рецидивуючі бактеріальні інфекції, рецидивуючі гнійні інфекції, синдром Чедіака-Хігассі. При хронічному грануломатозі, пов'язаному з вродженим дефектом продукції H_2O_2 в гранулоцитах, можуть формуватися абсцеси в легенях, печінці, кишечнику, шкірі в результаті незавершеного фагоцитозу. Наведемо кілька прикладів розвитку захворювань при різних придбаних дефектах фагоцитарної системи (табл. 27).

Таблиця 27

Особливості дефекту фагоцитарної системи
при деяких захворюваннях

Захворювання	Хемотаксис	Опсонізація	Дегрануляція	Завершеність фагоцитозу
1. Уремія	*			
2. СЧВ, ревматоїдний артрит	*	*		
3. Діабет	*	*	*	
4. Опіки	*		*	*
5. Приймання стероїдів	*	*	*	*
6. Бутадіон	*			*
7. Опромінення	*			*

Примітка: * порушення, блокада.

Тести першого рівня дозволяють визначити наявність дефекту в фагоцитарній системі по фагоцитарному числу і фагоцитарному індексу. При наявності відповідної клініки і отримання лабораторних даних про недостатність поглинальної активності фагоцитів або про незавершеність фагоцитозу вирішується питання про доцільність проведення аналітичних тестів другого рівня для уточнення місця поломки фагоцитарного ланки.

Система комплементу. Наступним етапом імунологічного обстеження є вивчення гемолітичної активності системи комплементу - гуморальної ланки неспецифічного імунної відповіді. Участь системи комплементу в імунній відповіді полягає в 3-х ефекторних діях: лізисі бактеріальних стінок; утворенні речовин-хематрактантів для фагоцитуючих клітин; опсонізації.

Гемолітичну активність комплементу визначають за 50% лізисом еритроцитів барана, сенсibiliзованими кролячими антитілами. Цей метод дозволяє оцінювати функціональну активність компонентів класичного шляху активації комплементу. При гострому запальному процесі активність комплементу підвищується, оскільки компоненти комплементу (C5a, C3a, C4a) відносяться до білків гострої фази запального процесу. Найбільш діагностично важливим є зниження активності комплементу. Це відбувається при вродженому дефіциті компонентів комплементу або регуляторного білку, при придбаних дефектах: змішаній кріоглобулінемії, придбаному дефіциті C1-інгібітора комплементу і мембрано-проліферативному гломерулонефриті, які можуть викликати значне зниження або відсутність CH50. Споживання комплементу, обумовлене хворобою імунних комплексів, інфекційними процесами, аутоімунними процесами, злоякісними пухлинами, травмою, опіками, гіпокомплементамічним уртикарним васкулітом, парціальною ліподистрофією і захворюваннями печінки, що також можуть призводити до зниження CH50. У разі виявлення зниження гемолітичної активності комплементу проводять додаткові аналітичні тести II рівня для визначення дефіциту компонентів комплементу.

Система комплементу бере участь в елімінації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що утворюються після зв'язування антигену антиген-специфічними антитілами. Тому між показниками гемолітичної активності системи комплементу і рівнем ЦІК існує тісний кореляційний зв'язок. Так, вміст ЦІК підвищується при вірусних, бактеріальних інфекціях. Якщо рівень ЦІК зростає, а активність комплементу падає, це значить, що відбувається посилене споживання компонентів комплементу, а імунні комплекси переважно утворені IgG і IgM. Якщо рівень ЦІК зростає, а гемолітична активність комплементу залишається в нормі, це означає, що ІК утворені переважно IgA, оскільки імуноглобуліни цього класу комплемент не активують. Можливий і такий варіант, коли на тлі нормального вмісту імунних комплексів активність комплементу знижу-

ється. В цьому випадку перш за все слід думати про наявність фіксованих ІК. Швидкість утворення ЦІК залежить від інфекції, алергічної реакції 4-го типу, наявності системних захворювань. Швидкість виведення ЦІК обмежується при наявності дефектів системи комплементу або фагоцитарної системи.

До механізмів швидкого реагування імунної системи на першому етапі проникнення в організм чужого слід віднести також утворення білків гострої фази запального процесу. До них відносяться, окрім білків системи комплементу, С-реактивний білок, фібрoneктин, фібриноген, сироватковий амілоїдний а-білок, синтезовані переважно гепатоцитами. Ці білки, крім виконання опсонізуючої ролі для полегшення процесу фагоцитозу, забезпечують обмеження поширення збудника в організмі, виконують захисну функцію для власних тканин, оскільки є інгібіторами продуктів перекисного окиснення, що утворюються в результаті дегрануляції нейтрофілів. Визначення вмісту білків гострої фази дає інформацію про адекватність реакції імунної системи на гострий запальний процес.

При відсутності антигенної агресії специфічні антитіла не утворюються. За цією ознакою процес антитілогенезу класифікується як індукційний, а індуктором є антиген. Для процесу антитілогенезу необхідний підтверджуючий сигнал, який В-лімфоцит отримує при безпосередньому контакті Т-В-взаємодії. У гострий період захворювання вже на стадії інкубації підвищується рівень IgM за рахунок поліклональної активації В-лімфоцитів незалежно від специфічності мембранного IgM. Це відбувається при високій концентрації антигену. Надалі при зниженні концентрації мітогенів починається синтез специфічних імуноглобулінів, спочатку IgM, потім - IgG, але тієї ж специфічності. Високий рівень IgG може зберігатися тривалий час.

Таким чином, при запальній реакції, пов'язаній з первинним контактом організму з даними антигеном, в ранні терміни запалення підвищується вміст IgM, а потім вже наростає рівень IgG. При повторному контакті з даним антигеном навіть на ранніх етапах розвитку запальної реакції йде наростання рівнів IgG і IgA.

Реакція імунної системи у відповідь на проникнення чужорідного агенту або отримання травми (слабка стрес-реакція) часто супроводжується підвищенням концентрації імуноглобулінів в плазмі (переважно

класів G і A) за рахунок викиду їх з депо. Обширні хірургічні операції, що дають сильну стрес-реакцію, ведуть, навпаки, до зменшення рівнів імуноглобулінів всіх класів за рахунок їх сорбції на клітинах і пошкоджених тканинах. Такі зрушення зникають відносно швидко.

Деякі захворювання супроводжуються істотними зсувами рівнів імуноглобулінів у крові. До таких захворювань відносяться:

а) мієломна хвороба (плазмоцитома) з моноклональною парапротеїнемією. У різних варіантах захворювання виявляється гіперпродукція клонів імуноглобулінів різних класів. При цьому продукція нормальних імуноглобулінів всіх класів пригнічена, причому у міру прогресування захворювання - все більш сильно;

б) аутоімунний хронічний і вірусний гепатит, при якому збільшується вміст імуноглобулінів всіх класів, особливо IgG;

в) підвищення вмісту IgG спостерігається при хронічному перебігу системного червоного вовчаку;

г) зниження вмісту імуноглобулінів всіх класів спостерігається при доброякісній фолікулярній лімфобластомі і в термінальній фазі проліферативних захворювань кровотворних і лімфоїдних органів;

д) значне підвищення рівнів імуноглобулінів має місце при цирозах печінки;

е) діагностична значимість несе зниження рівнів IgG і IgA (при нормальній або збільшеній кількості IgE) при патологіях, що супроводжуються підвищеною проникністю всіх судин, зокрема при нефротичному синдромі і багатьох генералізованих формах шкірних захворювань з ексудативними компонентами;

ж) при всіх алергічних захворюваннях або патологіях з алергічним компонентом, особливо негайного типу, спостерігається збільшення рівня IgE, особливо в період між нападами і при загостреннях, що мляво протікають;

з) підвищення вмісту імуноглобулінів має місце при ряді інфекційних захворювань, наприклад холері (за рахунок згущення крові);

і) запальні процеси на слизових оболонках протікають переважно із збільшенням кількості IgA або у разі зниження резистентності організму - з пригніченням продукції IgA. В таблиці 28 представлена діагностична значимість визначення імуноглобулінів.

Таблиця 28

Діагностична значимість визначення імуноглобулінів

Показник	Фізіологічне значення	Діагностична значимість
Імуноглобуліни (° -глобуліни)		Гіпергамаглобулінемія: Фізіологічна: Гострі та хронічні інфекційні хвороби Патологічна: Аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, СЧВ), хронічна хвороба нирок
IgE	Це головним чином антитіла-реакіни. Вони функціонують і пов'язані з клітинами рецепторами антигенів, на поверхні базофільних гранулоцитів і опасистих клітин. Коли IgE зустрічається з відповідним антигеном, клітина-носіє цього імуноглобуліну секретує гістаміни та інші вазоактивні речовини, що викликають алергічну реакцію. IgE бере участь в процесах, що викликають бронхіальну астму, екзему та інші алергічні захворювання.	Діагностика алергічних хвороб
IgA	Містяться в продуктах зовнішньої секреції (слізна рідина, слина, піт, слиз бронхіального і кишкового епітелію), формуючи секреторний IgA, відповідають за місцеву захисну реакцію проти антигенів, що контактують зі слизовими оболонками. Присутність IgA в грудному молоці захищає новонароджених від кишкової інфекції.	<p>□ IgA: хронічний гепатит, хронічні інфекції ШКТ і дихальної системи; IgA-плазмацитоми; аутоімунні захворювання (особливо ревматичний артрит); синдром Віскотта-Олдріча</p> <p>□ IgA: спадковий дефіцит; атаксія-телеангіектазія; плазмацитоми, які не секретують IgA; синдром Вальденстрема</p>

Продовження таблиці

1	2	3
IgG	Основний клас антитіл сироватки. Утворюються у відповідь на проникнення в організм більшості бактерій і вірусів, здатні агрегувати і покривати невеликі розчинні білки, такі як бактеріальні токсини. Беруть участь у формуванні активного імунітету та імунологічної пам'яті. Входять до складу ізоімунно-антилейкоцитарних антитіл, аутоімунних антиеритроцитарних антитіл. IgG активують систему комплементу, зв'язуються з антигенами на клітинній поверхні, представляючи ці клітини для фагоцитозу. Як найдрібніші імуноглобуліни можуть проникати через плацентарний бар'єр з крові матері в кров плода, що є важливим механізмом захисту новонародженого.	<p>Л IgG: інфекційні захворювання; IgG плазмацитоми; хронічний гепатит; аутоімунні захворювання</p> <p>З IgG: спадковий дефіцит; вагітність; плазмацитоми, які не секретують IgG; синдром Вальденстрема</p>
IgM	Найбільші антитіла. Цей клас антитіл єдиний, синтез яких починається до народження дитини. IgM першими з'являються в сироватці після введення антигену. Антитіла мають високу комплементарну активність. IgM здатна нейтралізувати сторонні частинки і, завдяки наявності множинних ділянок зв'язування, викликати аглютинацію клітин. До IgM належать антимікробні антитіла систем груп крові АВО, холододі агглютини, ревматоїдні фактори і, мабуть, з-і аутолімфоцитотоксини. IgM здатні активно активувати систему комплементу. Через великих розмірів IgM не можуть потрапити в міжклітинний простір і фільтруватися в клубочках нирок.	<p>Л IgM: хронічні, гострі і внутрішньоутробні інфекції (особливо вірусні); IgM плазмацитоми; захворювання печінки; аутоімунні захворювання; синдром Вальденстрема</p> <p>З IgM: спадковий дефіцит; новонароджені і діти раннього віку; плазмацитоми, при яких не секретується IgM</p>

Оцінка специфічних ланок імунного ланцюга. Для характеристики вмісту окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів, їх функціональної активності застосовуються тести II рівня, доступні лише добре оснащеним лабораторіям. Для оцінки специфічної гуморальної ланки імунної системи застосовують визначення сироваткових імуноглобулінів. Участь антитіл в імунній відповіді проявляється в 3-х формах: нейтралізація збудника і його токсинів; активація комплементу; опсонізація.

Вище ми розглянули, як змінюється загальний вміст Т- і В-клітин при розвитку гострого запального процесу. Для характеристики вмісту окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів, їх функціональної активності застосовуються тести II рівня, доступні лише добре оснащеним лабораторіям. Для оцінки специфічної гуморальної ланки імунної системи застосовують визначення сироваткових імуноглобулінів. Участь антитіл в імунній відповіді проявляється в 3-х формах: нейтралізація збудника і його токсинів; активація комплементу; опсонізація.

Нормальні показники кількості Т-хелперів (%), Т-супресорів (%) і їх співвідношення (по тесту розеткоутворення з теофіліном) у крові здорових людей характеризуються наступними значеннями.

Дорослі люди середнього віку: Т-хелпери - 70%-(40-62%); 90%-(35-70%); 95%-(28-76%); Т-супресори - 70%-(8-25%); 90%-(6-35%); 95%-(4-45%); Тх/Тс - 70%-(2,5-5,0); 90%-(1,8-6,0); 95%-(1,3-7,5).

Діти молодшого віку: Т-хелпери - 70%-(30-56%); 90%-(24-65%); 95%-(21-70%), Т-супресори - 70%-(7-20%); 90%-(5-30%); 95%-(3-40%); Тх/Тс - 70%-(2,0-4,4); 90%-(1,5-5,5); 95%-(1,2-6,6).

На різних етапах запального процесу, який нормально перебігає, кількість у крові Т-хелперів і Т-супресорів міняється, але так, що Т-супресорів не стає істотно більше, ніж Т-хелперів.

При тяжкому перебігу запального процесу співвідношення Тх/Тс може ставати менше 1. Подібне зниження викликається переважним утворенням, диференціюванням, відходом до запального вогнища або в органи лімфоутворення Т-лімфоцитів тієї або іншої субпопуляції.

Окремо стоїть питання про співвідношення Тх/Тс при синдромі придбаного імунодефіциту (СНІД). При даному захворюванні вірус імунодефіциту людини вибірково вражає і руйнує Т-хелпери, внаслідок чого співвідношення Тх/Тс знижується до значень, зазвичай значно менших 1.

У разі відсутності ознак розгорненого захворювання СНІДом зни-

ження співвідношення Тх/Тс до значень, менших 1, дозволяє лише ставити питання про можливе носійство ВІЛ, причому вірогідність носійства збільшується за наявності підозрілих анамнестичних даних і розмитому симптомокомплексі - слабкості, нічний пітливість, розлитий або обмежений лімфаденопатії. Але остаточно поставити діагноз СНІД в таких випадках можна після виявлення в крові пацієнта антитіл, а головне - антигенів ВІЛ.

Нозології, при яких запальний процес супроводжується різким зниженням співвідношення Тх/Тс:

1) Т-хелпери (%)↓, Т-супресори (%)↑;

а) Т-хелпери (109/л) ↓, Т-супресори (109/л) в нормі:

СНІД, парaproтеїнемія;

б) Т-хелпери (109/л) ↓, Т-супресори (109/л) ↑: малярія; множинна міелома; хронічний вірусний гепатит; варіабельний імунodefіцит;

в) Т-хелпери (109/л) у нормі, Т-супресори (109/л) ↑: агамаглобулінемія (хвороба Брутона); виразковий коліт.

2) Т-хелпери (%) в нормі, Т-супресори (%)↑:

а) Т-хелпери (109/л) у нормі, Т-супресори (109/л) ↑: сепсис; гемофілія; шистосомоз; солідна плазмoцитoма; інфекційний мононуклеоз; імунodefіцит з тимопоєю; абсцес легені, нирки; кір.

б) Т-хелпери (109/л) ↓, Т-супресори (109/л) ↑: перитоніт.

Підвищення співвідношення Тх/Тс спостерігається в гострій фазі запальних захворювань, при автоімунних захворюваннях: гемолітичний анемії (викликаній тепловими і холодovими антитілами), імунній тромбоцитопенії, тиреоїдиті Хашимото, пернициозній анемії, хронічному активному гепатиті, синдромі Гудпасчера, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, пухирчатці звичайній.

На перших етапах розвитку запального процесу зазвичай є відносно велика кількість Т-хелперів і низьке число Т-супресорів, що дає високе співвідношення Тх/Тс (зазвичай набагато вище 3). У другій половині запального процесу, ближче до його закінчення, спостерігається підвищення рівня Т-супресорів при відносно високій кількості Т-хелперів. Ближче до зникнення клінічних проявів запалення, часто ще до повного відновлення кількості Т-, В- і нульових клітин, спостерігається зменшення співвідношення Тх/Тс. Така динаміка зміни показника Тх/Тс при запальному процесі, який нормально перебігає, підтверджує посилену

роботу імунної системи організму для знищення чужорідного і є позитивною прогностичною ознакою.

Ускладнений перебіг запального процесу часто супроводжується різким зниженням співвідношення Тх/Тс за рахунок збільшення кількості Т-супресорів, до рівнів, менших 1. Практично при всіх запальних захворюваннях це несприятлива ознака, що вказує на тяжкість перебігу процесу. Подібне зниження співвідношення Тх/Тс найчастіше спостерігається при важких запальних септичних процесах і важких формах інфекційних захворювань.

На закінчення слід зазначити, що в основі діагностики та прогнозування необхідно скрізь ставити сукупність змін всіх показників лейкограми і імунограми. Один і той же кінцевий результат імунної реакції при рівних умовах може бути досягнутий різними кількісними і якісними сполученнями компонентів імунної системи.

Рекомендації, якими необхідно керуватися при інтерпретації імунограм

1. Повноцінний клінічний аналіз імунограми може бути проведений тільки в комплексі з оцінкою клінічної картини захворювання у даного пацієнта і даних анамнезу. Робити клінічне висновок по одній лише імунограмі не можна, оскільки одні й ті ж зсуви показників імунограми можуть спостерігатися при різних патологіях.

2. Комплексний аналіз імунограми більш інформативний, ніж оцінка кожного показника окремо. Одне і те ж зрушення при різних фазах гострого запального процесу може розглядатися як сприятливий і несприятливий симптом.

3. Реальну інформацію в імунограмі несуть тільки стійко виражені зрушення показників.

4. Аналіз імунограми в динаміці більш інформативний як в діагностичному, так і в прогностичному відношенні, чим одноразово отримана імунограма. У переважній більшості випадків аналіз тільки однієї імунограми дає можливість зробити лише орієнтування, а не безумовні висновки діагностичного і прогностичного характеру. Тому в діагностичному і прогностичному плані необхідні як мінімум дві імунограми в динаміці процесу.

5. У висновку, який складається на підставі клінічної картини і аналізу імунограми, провідним повинен бути клінічний діагноз. Клінічні дані відіграють важливу роль, а імунограма несе діагностичне і прогностичне значення. Відсутність зрушень в імунограмі при наявності клінічної картини патології вимагає вивчення функції показників у окремих ланках імунної системи.

6. Для діагностичної та прогностичної оцінки імунограми важливе значення мають індивідуальні показники норми у даного хворого (особливо з урахуванням віку та наявності супутніх і хронічних захворювань, дії шкідливих факторів, лікарської терапії).

7. Велику практичну значимість мають співвідношення популяції і субпопуляцій Т-клітин, ніж їх абсолютне значення.

8. Невідповідність зрушень показників імунограми і клінічної картини захворювання свідчить про несприятливий розвиток процесу. Чим виражено антигенність чужорідного і більше зона його впровадження, тим яскравіше буде запальний процес. Отже, тим значніше повинні бути зрушення в імунограмах, що свідчить на користь адекватності реакції імунної системи.

9. Відсутність зазначених змін лейкограми і імунограми - несприятливий симптом, який свідчить про неадекватність роботи імунної системи. Відсутність зрушень імунограми при наявності клінічної картини запального процесу має трактуватися як атипова реакція імунної системи і є обтяжливою ознакою перебігу процесу. Своєчасне розпізнавання клініцистом ознак такої невідповідності є найголовнішим завданням клінічної імунології.

Завдяки імунологічним тестам клінічний імунолог має можливість оцінити функціонування основних ланок імунітету, зробити висновок про стан імунного статусу пацієнта і аргументовано призначити імунокорегуючу терапію, а також проконтролювати її результати в динаміці спостереження за імунологічними показниками. Діапазони нормальних значень імунного статусу приведені в табл. 29.

Таблиця 29

Показники імунного статусу

Найменування показників	Од. виміру	Норма
Показники фагоцитарної і кілерної активності фагоцитів		
Кількість лейкоцитів	10 ⁹ /л	4,4-11,0
Кількість нейтрофілів	%	40-70
Кількість моноцитів	%	3-8
Кількість еозинофілів	%	1-5
Фагоцитарне число (ФЧ)	Абс. число	5-10
Фагоцитарний показник (ФП)	%	65-95
Індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ)	Од	>1,0
Кількість активних фагоцитів (КАФ)	10 ⁹ /л	1,6-5,0
Активований НСТ-тест	%	40-80
Спонтанний НСТ-тест	%	до 10
Лізосомально-катіонний (ЛКТ)-тест	Од	1,2-1,8
Тест окислювального метаболізму гранулоцитів	Од	141-212
Активована хемілюмінісценція фагоцитів (Бурст-тест с E. Coli и ФМА)	% Од	95-100 600-1800
Спонтанна хемілюмінісценція фагоцитів	%	1-20
Кількість натуральних кілерів (CD16)	%	6-26
Кількість NK-кілерів (CD56)	%	9-19
Кількість активованих гранулоцитів (CD16)	%	65-95
Кількість нейтрофілів з негативною активацією (CD95)	%	5-10
Кількість моноцитів с негативною активацією (CD95)	%	5-7
Рівень Інтерлейкіну-1	пг/мл	30-50
Рівень Інтерлейкіну-6	нг/мл	30-500
Рівень колонієстимулюючого фактора	пг/мл	0-4,0
Рівень TNF	нг/мл	0-87
Показники гуморальної ланки неспецифічної резистентності		
Рівень С-3 компонента комплементу в сироватці	г/л	0,9-1,8
Рівень С-4 компонента комплементу в сироватці	г/л	0,1-0,4
Титр комплементу в сироватці	Од. CH50	35-60
Рівень С-реактивного білка в сироватці	мг/л	<5
Рівень лізоцима в крові	мкг/мл	7-14
Рівень ЦІК (циркулюючих імунних комплексів)	Од	30-90
Рівень ЦІК з СІq комплементом	мг/мл	0-40

Продовження таблиці

Продовження таблиці

1	2	3
Показники гуморальної ланки імунітету		
Рівень імуноглобуліну А в сироватці	г/л	0,7-4,0
Рівень імуноглобуліну М в сироватці	г/л	0,4-2,3
Рівень імуноглобуліну G в сироватці	г/л	7,0-16,0
Рівень загального імуноглобуліну Е	МО/мл	0-100
Рівень специфічних антитіл (за показаннями при виявленні збудника для оцінки сили імунної відповіді)	-	-
Рівень онкомаркерів (за показаннями при підозрі на злоякісне новоутворення)	-	-
Рівень антистрептолізину-0 в сироватці	МО/мл	<200,0
Рівень ревматоїдного фактору в сироватці	МО/мл	<14,0
Кількість Т-хелперів 2 типу (CD4/29)	%	1-3
Рівень інтерлейкіну-4	-	-
Рівень інтерлейкіну-8	нг/мл	50-500
Кількість В-лімфоцитів (CD20)	%	8-19
Абсолютна кількість В-лімфоцитів (CD20)	10 ⁹ /л	0,19-0,38
Кількість активованих В-лімфоцитів (CD20/69)	%	6-12
Кількість активованих В-лімфоцитів (CD23)	%	6-12
Кількість В-лімфоцитів (CD5+)	%	-
Кількість В-лімфоцитів TgA+	%	1-3
Кількість В-лімфоцитів IgM+	%	3-10
Кількість В-лімфоцитів IgG+	%	2-6
Кількість В-лімфоцитів IgD+	%	-
Показники клітинної ланки імунітету		
Кількість лімфоцитів	%	25-39
Кількість Т-лімфоцитів (CD3)	%	50-80
Абсолютна кількість Т-лімфоцитів (CD3)	10 ⁹ /л	1,1-1,7
Кількість Т-хелперів (CD4)	%	36-55
Абсолютна кількість Т-хелперів (CD4)	10 ⁹ /л	0,4-1,1
Кількість Т-супресорів (CD8)	%	20-33
Абсолютна кількість Т-супресорів (CD8)	10 ⁹ /л	0,3-0,7
Імуно-регуляторний індекс Тх/Тс	Од	1,5-2,5
Показник диференціювання Т-лімфоцитів	Од	0,9-1,0
Кількість Т-хелперів 1 типу (CD45 Ra)	%	32-45

1	2	3
Кількість Т-лімфоцитів «пам'яті» (CD45 Ro)	%	-
Кількість активованих Т-лімфоцитів (HLA-DR)	%	12-20
Кількість Т-лімфоцитів з рецепторами до Інтерлейкіну-2 (CD25)	%	13-24
Кількість нульових (недиференційованих) лімфоцитів	%	5-27
Спонтанна бластна трансформація лімфоцитів (РБТЛ)	%	до 10
Активована бластна трансформація лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА)	%	36-54
Кількість активованих Т-хелперів (CD4/69)	%	40-70
Кількість активованих Т-супресорів (CD8/69)	%	40-70
Кількість лімфоцитів з негативною активацією (CD95)	%	5-10
Активність Т-лімфоцитів в РТМЛ з ФГА	%	20-80
Рівень рецепторів к Інтерлейкіну-2	нг/мл	700-5000
Рівень інтерлейкіну-2	Од/мл	0-0,5
Рівень інтерлейкіну-12	пг/мл	30-100
Рівень ІФН- γ	пг/мл	30-50
Чутливість лімфоцитів до імуномодуляторів	%	20-80

МЕХАНІЗМИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ ПРИ БАКТЕРІАЛЬНИХ, ВІРУСНИХ, ГРИБКОВИХ ТА ПРОТОЗОЙНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Однією з основних функцій імунної системи є розпізнавання і знищення тіл та речовин, що несуть ознаки чужорідної генетичної інформації, включаючи збудників інфекційних хвороб. При формуванні антиінфекційної резистентності в організмі розвиваються специфічні і неспецифічні механізми. Їх взаємодія схильна до певної тимчасової послідовності і характеризується синергізмом взаємного посилення.

Якщо мова йде про підозру на інфекцію, то відповідь імунної системи може виявлятися:

- 1) нормальним запальним процесом (в цьому випадку проведення корекції імунної системи не рекомендується);
- 2) гіпореактивним станом (в цьому випадку корекція необхідна);
- 3) гіперреактивним станом (в цьому випадку також необхідна корекція, але іншої спрямованості, ніж при гіпореактивному стані).

*Зниження показників одного або декількох ланок імунної системи (не більше 3σ в порівнянні з нормою), що супроводжується реактивністю інших її ланок, у відповідь на контакт з антигеном у до того здорової людини називається **імунною дисфункцією**.* При наявності імунної дисфункції реакції інших ланок імунітету виявляється достатнім для часткової нейтралізації антигену (інфекційного фактора) або уповільнення запального процесу, який він спричинив, що призводить до видужання хворого або переходу гострого запалення в хронічне. При наявності такої дисфункції в діагнозі вказується ланка імунітету, що виявилася гіпореактивною у відповідь на інфекційний чинник.

Умовно мікроорганізми можна поділити на позаклітинні та внутрішньоклітинні.

Неспецифічний імунітет. Першим бар'єром на шляху проникнення збудника хвороби в організм господаря є шкіра і слизова оболонка. Злущення ороговілого епітелію, присутність на шкірі жирних кислот, виділення сальних залоз, функція миготливого епітелію слизових оболонок, наявність лізоциму, інгібіторів розмноження бактерій і вірусів в секретах обумовлюють знищення збудників. Проте головним механізмом захисту є фагоцитоз. При цьому не всі захоплені клітини гинуть, наприклад мікобактерії, бруцели, сальмонели, лістерії можуть не тільки зберігатися у фагоцитах, але і у ряді випадків розмножуються там. Деякі бактерії (капсульні форми пневмококів) взагалі фагоцитуються.

Клітинні механізми несприйнятності поєднуються з гуморальними чинниками. Це - лізоцим, інтерферон, альтернативний шлях активації комплементу. Остання реакція обумовлена бактеріями, вірусами, грибами, ендотоксинами, розвивається безпосередньо після проникнення інфекційного агента.

Специфічний імунітет. Оскільки мікроорганізми мають різноманітні антигенні детермінанти, то в організмі через певний період часу розвивається поліклональна імунна відповідь. При цьому входні ворота інфекції і особливості збудника визначають, яка форма імунної реактивності - клітинна або гуморальна - буде реалізована. Впровадження в організм збудників, що розмножуються позаклітинно, як правило, індукує гуморальний імунітет. Інфекції, викликані патогенами, здатними розмножуватися внутрішньо-клітинно, - клітинний.

Тривалість імунного захисту може бути довічною (кір, кашлюк) або обмеженою (грип). У обох випадках відповідальними за це є довгоживучі клітки імунологічної пам'яті.

Таким чином, в розвитку специфічного антиінфекційного імунітету можна виділити чотири стадії: 1) стадію індукції (аферентну); 2) імунорегуляторну (проліферативну); 3) ефекторну (продуктивну); 4) стадію формування імунологічної пам'яті (табл. 30).

Таблиця 30

Характеристика стадій антиінфекційного імунітету
(по Н. В. Медуніцину)

Стадії імунітету	Клітини, які беруть участь	Імунологічні процеси
Індукція (аферентна)	антигенпредставлені клітини (макрофаги, дендритні клітини, клітини Лангерганса В-лімфоцити та ін.)	Процесінг і презентація антигену клітин
Імунорегуляторна (проліферативна)	Т-хелпери 1 і 2 типу, Т-супресори	Активация, диференціювання і взаємодія імунорегуляторних клітин
Ефекторна (продуктивна)	Т-кілери, плазматичні клітини	Диференціювання клітин-попередників в ефекторні клітини, антитілоутворення
Формування імунологічної пам'яті	Т- і В-клітини пам'яті	Накопичення клітин пам'яті

Особливості імунітету при бактерійних інфекціях

Імунна система працює стереотипно, з використанням одних і тих же механізмів розпізнавання, руйнування і виведення чужорідного антигену. Умовно мікроорганізми можна підрозділити на позаклітинні і внутрішньоклітинні.

Імунна відповідь при інвазії позаклітинних мікроорганізмів. Імунна відповідь, направлена проти позаклітинних паразитуючих бактерій (стафілококи, стрептококи, клостридії, збудники дифтерії, кишкових інфекцій та ін.), а також деяких крупних вірусів (кору, поліомієліту), переслідує дві мети: *елімінацію* самих збудників і *нейтралізацію* їх токсинів.

Головними ефекторними клітинами в боротьбі з позаклітинними збудниками (бактеріями) є нейтрофіли, що забезпечують фагоцитоз мікроорганізмів. Поглинальна і бактерицидна функції нейтрофілів різко посилюються в присутності комплементу і IgG. Зазначені функції нейтрофілів активуються ФНО- α , IL-1 β , IL-6 та іншими цитокінами, що продукуються макрофагами, природними кілерами (NK-клітинами) і Т-лімфоцитами.

Таким чином, важливою складовою захисту від позаклітинних форм інфекційного збудника є фактори неспецифічної резистентності, серед яких провідна роль належить 2 основним - системі комплементу і системі мононуклеарних фагоцитів (фагоцитуючі клітини).

Основну ефекторну функцію специфічного гуморального імунітету у захисті від позаклітинних збудників (бактерій) здійснюють антигенспецифічні антитіла, синтезовані плазматичними клітинами (імуноглобуліни класу M, G, A). Участь антитіл як ефекторної ланки в імунному захисті здійснюється в 3-х формах: нейтралізація збудника і його токсинів (реакція антитілозалежної цитотоксичності); активація комплементу; опсонізація, в результаті чого вдається обмежити просування збудника.

Специфічні антитіла (імуноглобуліни) зв'язуються з поверхнею бактерій і в присутності комплементу викликають цитотоксичні реакції (бактеріоліз). Крім того, навантажені антитілами або комплементом бактерії легше піддаються фагоцитозу (опсонізації).

У реалізації такої відповіді беруть участь В-лімфоцити, Т-хелпери (CD4 Т-лімфоцити) і антиген-представлені клітини (АПК). Специфічні

Т-клітинні рецептори (TcR) здатні розпізнавати чужорідний антиген тільки в комплексі з власними клітинними антигенами головного комплексу гістосумісності (МНС) на поверхні допоміжних антиген-представлених клітин. Професійними АПК організму є макрофаги, дендритні клітки і В-лімфоцити. Їх роль в різних типах імунної відповіді неоднакова. Так, в гуморальній імунній відповіді в основному функцію АПК здійснюють В-лімфоцити. В-лімфоцити здатні розпізнавати антиген в розчині і зв'язувати білкові, полісахаридні і ліпопротеїдні розчинні антигени за допомогою специфічних IgM-рецепторів (а також рецепторів CR1 до C3b-компоненту комплементу, який у свою чергу може бути пов'язаний з мікробом), тоді як CD4 Т-лімфоцити можуть розпізнати тільки короткі пептидні фрагменти білкових антигенів в комплексі з молекулами МНС II класу.

Так, щоб Т-лімфоцит розпізнав антиген і активувався, необхідний “процесінг” антигену з МНС II антиген-представленою клітиною. При цьому антиген фагоцитується антиген-представленою клітиною (АПК) і розщеплюється в кислому середовищі фаголізосомами. Серед фрагментів, що утворилися, йде відбір по здатності комплексуватися з молекулами МНС II, пресинтезованими в ендоплазматичному ретикулумі тієї ж клітини. Спеціальна молекула - шаперон - переносить МНС II всередину ендосоми, де і утворюється її комплекс з пептидом, який далі презентується на мембрані клітини. Комплекс антигенного пептиду з МНС II розпізнається TcR за участю корецепторної молекули CD4 (Т-лімфоцита). Додатковим сигналом активації CD4 Т-лімфоцита служить IL-1b, що виділяється активованою антиген-представленою клітиною. IL-1b продукується багатьма клітинами організму у відповідь на інфекцію, дію мікробних токсинів, запальних агентів, деяких інших цитокінів, активованих компонентів комплементу і має здатність стимулювати Т- і В-лімфоцити, підвищувати продукцію гепатоцитами гострофазових білків, продукцію і секрецію інших цитокінів різними клітинами, підсилювати клітинну проліферацію.

Після активації в результаті розпізнавання антигену CD4 Т-лімфоцит диференціюється в Т-хелпер (Th). Причому, при гуморальній формі імунної відповіді, здійснюваній проти позаклітинних інфекційних агентів, спостерігаються реакції запалення в рихлій сполучній тканині. У ній беруть участь базофіли і опасисті клітини, які при активації виді-

ляють інтерлейкін-4 (IL-4). У присутності IL-4 CD4 T-лімфоцити (Th0) диференціюються в Т-хелпери 2 типу (Th2) і починають самі синтезувати IL-4, який є головним чинником зростання Th2 і В-лімфоцитів. В результаті утворюється клон Th2, здатний активувати специфічні В-лімфоцити, що зв'язали конкретний антиген, який викликав дану імунну відповідь. При цьому Th2 розпізнає за допомогою рецептора CD4 антиген, що асоціюється з МНС II класу, адгезійними молекулами в даному випадку є CD40L і CD40. Другим сигналом для активації В-лімфоцитів служить IL-4, який виділяється Th2, а також необхідна присутність на мембрані В-лімфоцитів імуноглобулінового рецептору, пов'язаного з антигеном. Активовані Т-хелпером 2 типу специфічні В-лімфоцити починають посилено продукувати відповідні по специфічності антитіла - імуноглобуліни.

Антитіла можуть брати участь у елімінації інфекційних агентів наступними способами: опсонізації бактерій і посилення їх фагоцитозу через FCR і CR1-рецептори фагоцитів; нейтралізації бактерійних екзотоксинів; активації системи комплементу з подальшою дією її мембраноатакуючого комплексу. Крім того, специфічні антитіла класу IgA, присутні на поверхні слизистих оболонок (sIgA), перешкоджають колонізації поверхні слизових оболонок бактеріями і беруть участь в нейтралізації їх токсинів.

Формування механізмів саногенеза (одужання) при різних бактерійних інфекціях лежить в основі деяких особливостей імунітету, що виникає протягом таких захворювань.

Так, при бактерійних інфекціях, збудники яких продукують екзотоксин (дифтерія, правець, ботулізм, газова гангрена та ін.) провідну роль у формуванні імунітету відіграють антитіла, що утворюються в організмі (антитоксини). Взаємодія молекули антитоксину і молекули токсину може приводити до різних результатів:

- блокади рецепторної ділянки молекули токсину і, внаслідок цього, обмеженню фіксації токсину на рецепторах клітин-мішеней;
- прямої нейтралізації каталітичної (ензиматичної, токсичної) ділянки молекули токсину;
- до утворення імунного комплексу з нейтралізацією токсичного, рецепторного і (або) транслокаційних ділянок (субодиниць) токсину. Такі комплекси фагоцитуються і утилізуються клітинами макроорганізму. Проте антитоксичні антитіла не блокують адгезію бактерій на поверхні

клітин-мішеней і їх колонізацію. Внаслідок цього, штучний антитоксичний імунітет не створює повного захисту макроорганізму і не запобігає фіксації бактерій на поверхні кліток-мішеней, колонізацію клітин і тканини, розмноження бактерій.

У тих випадках, коли патогномонічні збудники утворюють екзотоксини (правець, дифтерія), антитоксини легко нейтралізують токсичні речовини, проте при первинній інфекції вони можуть синтезуватися надто пізно і не в змозі захистити організм.

Слід зазначити, що при бактеріальному інфікуванні відбувається вивільнення великої кількості бактеріального ендотоксину, що може привести до пригнічення антитілоутворення і поглинальної активності нейтрофілів (формується бактеріоносійство або вогнища хронічної інфекції). Масивне надходження ендотоксину, а також мікроорганізмів в кровоносне русло (так звану дію суперантигену) викликає гіперактивацію макрофагів, активацію системи комплементу і Т-лімфоцитів - хелперів 1 і 2 типу, (без дотримання специфічності імунної відповіді), що призводить до розвитку системної запальної реакції, що клінічно проявляється шокним станом (розвиток бактеріального шоку).

При іншій групі бактерійних інфекцій (менінгококова інфекція, кашлюк, легіонелез та ін.) вирішальна роль належить імунному лізису і фагоцитозу бактерій. IgG, що утворюються при цих захворюваннях ініціюють цілий ряд антитіло-опосередкованих біологічних реакцій:

а) при фіксації антитіла на поверхні бактерій відбувається активація комплементу за класичним варіантом з утворенням мембраноатакуючого комплексу і подальшим лізисом голих ділянок мембран бактерій;

б) опсонізація бактерій антитілами з подальшою взаємодією Fc-фрагментів антитіл з Fc-рецепторами макрофагів, що приводить до посилення поглинальної і перетравлюючої активності фагоцита;

в) комплекс «бактерійний АГ-АТ-С 1,4,2,3В», що утворюється, фіксуються на рецепторах макрофагів до СЗв, що також веде до посилення поглинаючої активності таких комплексів фагоцитами;

г) нейтралізація антитілами антифагінів, що виділяються бактеріями назовні, - це чинники, що перешкоджають утворенню фагоцитами псевдо-подій; чинники, що перешкоджають міграції макрофагів, або що входять до складу анатомічних структур бактерій (М-протеїн стрептококів, капсульні речовини пневмококів та ін.).

Таким чином, імунітет, що формується при менінгококовій інфекції, кашлюку, легіонельозі залежить від рівня циркулюючих IgG, вмісту і активності компонентів комплементу, а також від функціонального стану фагоцитів.

Поглиняльна і бактерицидна функції нейтрофілів різко посилюються в присутності комплементу і Ig G. Зазначені функції нейтрофілів активуються TNF- α , IL-1 β , IL-6 та іншими цитокінами, що продукуються макрофагами, природними кілерами (NK-клітинами) і Т-лімфоцитами.

При адекватній реакції імунної системи на бактеріальну інфекцію спостерігаються наступні зміни в імунограмі: виражений лейкоцитоз; підвищена ШОЕ; наявність токсогенної зернистості нейтрофілів (ТЗН); зрушення лейкоцитарної формули вліво; В - лімфоцитоз; підвищення кількості імуноглобулінів класу М і G, ЦВК; підвищення поглиняльної активності нейтрофілів (ФЧ, ФІ), їх бактерицидності (НСТ - тест); виражене підвищення вмісту острофазних білків (СРБ, компонентів системи комплементу - СН50); при розвитку запального відповіді на слизових оболонках - підвищення імуноглобуліну А.

В якості прикладів розглянемо варіанти імунограм хворих з гострою бактеріальною інфекцією при нормальній реакції імунної системи та наявності імунної дисфункції.

Пацієнтка С., 34 років, звернулася з приводу гострого фурункульозу з ураженням волосистої частини голови, тулуба та нижніх кінцівок (табл. 31).

Імунограма: у гострий період бактеріальної (стрептококової) інфекції у хворі відзначається помірний нейтрофільний лейкоцитоз, відносна лімфоцитопенія, підвищення ШОЕ. Вміст комплементу підвищений. Відзначається активація поглиняльної активності нейтрофілів, спонтанної бактерицидності з недостатнім функціональним резервом окислювально-відновного потенціалу нейтрофілів (НСТ-тест). Підвищений вміст циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів класів М (IgM) і G (IgG).

Діагноз: гострий фурункульоз в області волосистої частини голови, тулуба та нижніх кінцівок.

Висновок: ознаки активації гуморальної ланки імунної системи, дисрегуляції мікрофагальної ланки.

Таблиця 31

Імунограма хворої С., 34 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		136		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,8		Ж - 3,7 – 4,7, М – 4,0 – 5,1x10 ¹² /л				
Тромбоцити		190		150 – 320x10 ⁹ /л				
ШОЕ		20		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		7,0		4 – 9x10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
62	4	58	2	0	9	27	0	0
4340	280	4060	140	0	630	1886	0	0
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	56	50 – 80	Ig G			20,5	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	1058	1000-2200					
Т- хелп.	%	30	33-46	Ig M			3,26	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	567	309-1571					
Т- супрес.	%	24	17-30	Ig A			1,6	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	454	282-999					
ІРІ	CD-4/CD-8	1,25	1,4-2,0	ЦІК			73	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клі- тини	%	22	12 – 23					
CD-16	Абс. число	416	72-543	Поглиняльна активність		ФЧ	82	60 – 80%
						ФІ	3,86	1,5 – 3,5
В-лімф.	%	20	17-31	НСТ -тест		спон.	4	до 10%
CD-22	Абс. число	378	109-532			Інд.	11	-
РБТЛ	спон.	5	до 10%			рез.	7	≤ 16%
	інд.	60	50-70%	Комплемент		СН-50	66	30 – 60 гем. Од/мл
СРБ		<6	<6 мг/л					
РФ		<3	<12 МО/л					
АСЛ-О		<200	<200 МО/л					

В цілому стан імунної системи відповідає гострому інфекційно-запального процесу, реакція адекватна наявності позаклітинної інфекції. При посіві вмісту фурункула був висіяний *Str. Aureus*, чутливий до доксицикліну та азитроміцину. Хворій призначена етіотропна антибактеріальна терапія: азитроміцин по 0,5 г щоденно протягом 3-х днів в/в (курсова доза 1,5 г). Прогноз наслідків гострого запального процесу в конкретному випадку сприятливий і не вимагав призначення імуномодуючої терапії.

Пацієнтка Т., 29 років, звернулася зі скаргами на різку слабкість, підвищення температури тіла до фебрильних цифр ($t = 39,80$), кашель з відділенням мокротиння слизисто-гнійного характеру з прожилками крові. Страждає хронічним бронхітом протягом останніх 7-х років, загострення спостерігаються 1-2 рази на рік. Останнє погіршення після переохолодження 2 доби тому.

Аналіз мокротиння: в'язка, лейкоцити 20-30 в полі зору, мікобактерії не виділені. При бакпосіві мокротиння виявлено *Str. pneumoniae*, чутливий до цефалоспоринів та макролідів.

Рентгенографія ОГК: праворуч, донизу від лінії, що йде від ості лопатки вниз назовні до 10 ребра по середній пахвовій лінії і закінчується у 4 ребра по середньоключичній лінії, дифузне гомогенне затемнення, що зливається з діафрагмою, на решті легеневої тканини праворуч і ліворуч підвищення прозорості легеневої тканини, незначне зниження прозорості легеневої тканини по ходу бронхів, легеневий рисунок посилений.

Висновок: нижньодолева правостороння пневмонія. Ознаки дифузного пневмосклерозу, емфіземи легенів.

Діагноз: позагоспітальна правостороння нижньодолева пневмонія, 2 клінічна група. Хронічний бронхіт, загострення. Дифузний пневмосклероз. Емфізема легенів. ЛН II ст. Дисфункція імунної системи з кількісною та функціональною Т-клітинною недостатністю.

Імунограма (табл. 32): низький вміст гемоглобіну, еритроцитів, висока ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз з палочкоядерним зрушенням, виражена лімфопенія, ендотоксикоз I ст. Висока поглинальна і спонтанна бактерицидна активність нейтрофілів (фагоцитарний індекс, фагоцитарне число, НСТ-тест спонтанний). Високий вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і імуноглобулінів всіх досліджуваних класів. Знижено абсолютний вміст Т-лімфоцитів (CD3) та їх антигеніндукована активність (РБТЛ).

Висновок: анемія, нейтрофільний лейкоцитоз з ознаками гіперактивації нейтрофільної ланки, ендогенна інтоксикація. Кількісна і функціональна Т-клітинна недостатність на тлі абсолютної лімфопенії. Високий вміст ЦІК, гіперімуноглобулінемія.

Виходячи з особливостей імунологічного статусу, хворій Т. для лікування пневмонії призначили наступну схему імунотропної та етіотропної терапії:

- 1) етіотропна антибактеріальна терапія - цефтриаксон по 1,0 в/в 2 рази в день, азитроміцин по 0,5 г щоденно протягом 3-х днів в/в (курсдова доза 1,5 г);
- 2) дезінтоксикаційна терапія - реосорбілакт по 200 мл в/в кап., фізіологічний розчин 400 мл в/в кап. 2 рази на день;

3) імунофан по 1 мл в/м кожний день, № 10;

4) імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення 100 мл в/в кап. 1 раз в день, № 5.

Імунореабілітація:

4) циклоферон 12,5 мг п/к 2 рази на тиждень, № 10.

5) натрію нуклеїнат по 0,1 г 3 рази на день.

Таблиця 32

Імунограма хворий Т., 29 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		102		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,1		Ж - 3,7 – 4,7, М – 4,0 – 5,1x10 ¹² /л				
Тромбоцити		160		150 – 320x10 ⁹ /л				
ШОЕ		42		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		10,1		4 – 9x10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
84	9	75	0	0	7	9	0	0
8480	900	7580	0	0	710	910	0	0
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	
Т- лімф. CD-3	% Абс. число	49 446	50 – 80 1000-2200	Ig G		26,34	8,0-18,0 г\л	
Т- хелп. CD-4	% Абс. число	29 263	33-46 309-1571	Ig M		2,96	0,2-2,0 г\л	
Т- супрес. CD-8	% Абс. число	21 191	17-30 282-999	Ig A		5,36	0,3-3,0 г\л	
ІРІ	CD-4/CD- 8	1,38	1,4-2,0	ЦІК		217	30 – 50 Од. опт. щільн.	
НК-клі- тини CD-16	%	25	12 – 23	Поглиналина активність	ФЧ		60 – 80%	
	Абс. число	227	72-543		ФІ		1,5 – 3,5	
В-лімф. CD-22	%	23	17-31	НСТ -тест	спон.		до 10%	
	Абс. число	209	109-532		Інд.		-	
РБТЛ	спон.	2	до 10%	Комплемент	рез.		н16%	
	інд.	35	50-70%		СН-50		30 – 60 гем. Од/мл	
СРБ		48	<6 мг/л					
РФ		<12	<12 МО/л					
АСЛ-О		<200	<200 МО/л					

Пацієнтка Р., 32 років, звернулася зі скаргами на загальну слабкість, підвищення температури тіла до фебрильних цифр ($t = 38,60$), біль у лівій гомілці, що виникла на 2-й день після укусу невідомої комахи. При огляді ліва гомілка значно збільшена в розмірах, набрякла, шкіра напружена, «глянцевого» характеру, локальна температура в області лівої гомілки значно підвищена в порівнянні з правою, гомілка різко болюча при пальпації, відзначається збільшення регіональних лімфатичних вузлів. Хвора оглянута хірургом, поставлений діагноз: флегмона м'яких тканин лівої гомілки. Дисфункція імунної системи за фагоцитарним типом. Функціональна недостатність Т-клітинної ланки (табл. 33).

Імунограма: нейтрофільний лейкоцитоз з палочкоядерним зрушенням, відносна лімфоцитопенія. Низька поглинальна активність нейтрофілів (ФЧ, ФІ), підвищена спонтанна бактерицидність (НСТспон.). Знижена антигеніндукована активність Т-лімфоцитів (РБТЛ).

Висновок: нейтрофільний лейкоцитоз з ознаками дисрегуляції фагоцитозу. Функціональна недостатність Т-клітинної ланки.

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворої Р., для лікування флегмони м'яких тканин призначили наступну схему імунотропної та етіотропної терапії:

1) етіотропна антибактеріальна терапія - цефтріаксон по 1,0 в/в 2 рази в день, левофлоксацин 500 мг в/в кап. щоденно, метрагіл 100 мг в/в кап. 1 раз на день, протягом 5-х днів;

2) дезінтоксикаційна терапія - реосорбілакт по 200 мл в/в кап. 1 раз на день, протягом 5 днів;

3) галавіт 200 мг п/к 1 раз в день, № 5;

4) тималін 1 мл в/м 1 раз в день, № 10.

Імунореабілітація:

4) поліоксидоній 6 мг п/ш 1 раз в день, № 10;

5) нуклеїнат натрію 0,1 3 рази на день всередину, протягом 2 тижнів.

Імунограма хворої Р., 32 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		114		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,5		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		200		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		20		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		12,7		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр.	Пал.\яд.	Сегм.	Еоз.	Баз.	Мон.	Лімф.	БГЛ	Плаз.
43 – 71 %	1 – 4 %	\яд.	0,5 – 5%	0 – 1%	3 – 9%	25 – 37%	1-5%	0 – 1%
2000-6500	80-400		80-370	20-80	90-720	1600-3000	80-500	20-80
76	6	70	3	0	3	18	0	0
9650	760	8890	380	0	380	2290	0	0
Імунологічні показники		Резуль-тат	Норма (Од CI)	Імунологічні показники			Резуль-тат	Норма (Од CI)
Т- лімф.	%	58	50 – 80	Ig G			14,01	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	1328	1000-2200					
Т- хелп.	%	32	33-46	Ig M			1,33	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	733	309-1571					
Т- супрес.	%	26	17-30	Ig A			1,68	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	595	282-999					
ІРІ	CD–4/CD–8	1,23	1,4-2,0	ЦІК			29	30 – 50 Од. опт. щільн.
НК-клі-тини CD-16	%	19	12 – 23	Поглиняльна активність		ФЧ	29	60 – 80%
	Абс. число	435	72-543			ФІ	0,87	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	21	17-31	НСТ -тест		спон.	15	до 10%
	Абс. число	481	109-532			Інд.	28	-
РБТЛ	спон.	3	до 10%			рез.	13	до 16%
	інд.	30	50-70%			Комплемент	СН-50	40
СРБ		<6	<6 мг/л					
РФ		<3	<12 МО/л					
АСЛ-О		<200	<200 МО/л					

Імунограма (табл. 34): знижено функціональний резерв окислювально-відновного потенціалу нейтрофілів (НСТ-рез.). Підвищений вміст імуноглобулінів класу А.

Висновок: ознаки зниження функціональної активності нейтрофільної ланки, дисімуноглобулінемія.

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворому Д., для лікування ларинго-фарингіту призначили наступну схему імуноотропної та етіотропної терапії:

1) етіотропна антибактеріальна терапія - амоксицилін 500 мг 3 рази на день, протягом 4-5 днів або азитроміцин в перший день - 0,5 г, потім по 0,25 г 1 раз на день протягом 2-5 днів. Біопарокс - обробляти ротоглотку 2 рази на день, протягом 5 днів; 2) лікопід по 10 мг 1 раз на день, протягом 10 днів; 3) УФО мигдалин № 5.

Імунореабілітації: 4) рибомуніл по 1 табл. 2 рази в день 4 дні на тиждень, курс - 6 тижнів або респіброн так само.

Таблиця 34

Імунограма хворого Д., 23 років

Показник		Результат		Норма					
Гемоглобін		165		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л					
Еритроцити		4,6		Ж - 3,7 – 4,7, М – 4,0 – 5,1x10 ¹² /л					
Тромбоцити		300		150 – 320x10 ⁹ /л					
ШОЕ		5		2 – 15 мм /год.					
Лейкоцити		6,4		4 – 9x10 ⁹ /л					
Нейтр.	Пал.\яд.	Сегм.	Еоз.	Баз.	Мон.	Лімф.	БГЛ	Плаз.	
43 – 71 %	1 – 4 %	\яд.	0,5 – 5%	0 – 1%	3 – 9%	25 – 37%	1-5%	0 – 1%	
2000-6500	80-400		80-370	20-80	90-720	1600-3000	80-500	20-80	
68	3	65	3	0	8	21	0	0	
4350	190	4160	190	0	510	1340	0	0	
Імунологічні показники		Результат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники		Результат	Норма (Од СІ)		
Т- лімф.	%	64	50 – 80	Ig G		10,03	8,0-18,0		
CD-3	Абс. число	857	1000-2200				г\л		
Т- хелп.	%	37	33-46	Ig M		1,27	0,2-2,0		
CD-4	Абс. число	496	309-1571				г\л		
Т- супрес.	%	29	17-30	Ig A		4,99	0,3-3,0		
CD-8	Абс. число	389	282-999				г\л		
ІРІ	CD-4/CD-8	1,27	1,4-2,0	ЦІК		52	30 – 50 Од. опт. щільн.		
НК-клітини CD-16	%	24	12 – 23	Поглиняльна активність	ФЧ	76	60 – 80%		
	Абс. число	321	72-543		ФІ	3,24	1,5 – 3,5		
В-лімф. CD-22	%	16	17-31	НСТ -тест	спон.	6	до 10%		
	Абс. число	469	109-532		Інд.	18	-		
РБТЛ	спон.	9	до 10%	Комплемент	рез.	12	16%		
	інд.	58	50-70%		СН-50	52	30 – 60 гем. Од/мл		
СРБ		<6	<6 мг/л						
РФ		<3	<12 МО/л						
АСЛ-О		<200	<200 МО/л						

Наведені приклади показують діагностичну цінність проведених імунологічних досліджень у плані розуміння причини і характеру запальних процесів, подальшої тактики лікування пацієнтів. Компенсаторні можливості системи імунітету виключно великі, і вони можуть сприяти купіруванню патологічного процесу у конкретного індивіда з відхиленнями імунологічних параметрів без будь-якої імуотропної терапії. Виявлений характер імунного статусу у пацієнта С. є умовною нормою. У випадку ж з пацієнтом М. про умовну норму говорити не доводиться, у зв'язку з виявленою дисрегуляцією імунної системи з кількісною та функціональною Т-клітинною недостатністю, яка в кінцевому підсумку привела до порушення захисту організму від мікробів і забезпечила схильність пацієнта до інфекційних захворювань. Те ж відноситься до хворої Р. і Д. У всіх трьох випадках дисрегуляції імунної системи показано проведення комплексної імунотерапії.

При виділенні у хворих синьогнійної палички, протей, епідермального стафілокока спостерігається в основному зниження рівня В, Т-клітин та їх регуляторних субпопуляцій. При висіванні кишкової палички, золотистого стафілокока крім дефіциту В-клітин патогномонічною виявляється гіперпродукція імуноглобулінів класів М і А. Наведені дані обґрунтовують припущення, що виражений дефіцит основних ланок імунної системи сприяє розмноженню в осередку інфекції патогенних збудників, в той час як більш благополучний стан імунної реактивності у пацієнта обумовлює накопичення непатогенної мікрофлори.

Така ж закономірність простежується і у жінок з гострими запальними захворюваннями придатків матки. При виділенні умовнопатогенної мікрофлори провідним виявляється зниження функціональної активності і кількості Т-лімфоцитів, надмірний вміст лізоциму. Поєднання умовнопатогенної мікрофлори з гонококом супроводжується надлишком лізоциму, придушенням РБТЛ і активацією поглинальної функції нейтрофілів. Нарешті, умовнопатогенні збудники і кампілобактерії зумовлюють інгібіцію РБТЛ, рівня Т-клітин і гіперпродукцію IgM.

При холециститі характер імунних порушень принципово інший. Він виражається гіперпродукцією імуноглобулінів основних класів і дефіцитом кількості Т-клітин, у міру обважнення процесу ступінь пошкоджень також зростає.

При неспецифічному цервіциті, який є іншим прикладом неспецифічної інфекції, у хворих відзначається зниження рівня Т-клітин, В-лімфоцитів і надлишкова продукція IgA мінімального ступеня, тобто присутній

дисбаланс імунної системи. Гнійна інфекція м'яких тканин обумовлює зміну інших маркерних показників - РБТЛ (з ФГА); патологічний процес супресує функціональну активність Т-клітин, збільшує вміст В-лімфоцитів і пригнічує кількість Т-хелперів.

При калькульозному і некалькульозному пієлонефриті його варіанти обумовлюють іншу форму імунних розладів. Так, в першому випадку зміни стосуються Т-клітинної і фагоцитарної ланки, при другому - Т- і В-імунних механізмів.

Прогресивне обтяження запального процесу супроводжується зростанням ступеня змін імунних параметрів. При кампілобактерному дисбіозі спостерігається стимуляція В-клітин і падіння вмісту Т-супресорів і Т-хелперів. Важко сказати, що є первинним. Чи формування певних імунних розладів обумовлює розвиток дисбіозу, чи дисбіоз визначає характер імунних порушень.

При носійстві патогенних стафілококів на слизовій носа провідним виявляється дефіцит концентрації IgG, загальних лімфоцитів і Т-клітин 2-го ступеню вираженості. У пацієнтів з апендектомією є характерним зниження продукції IgG, надмірна кількість IgM і дефіцит загальних лімфоцитів.

При дослідженні клітинних і гуморальних параметрів імунітету у дітей, що часто хворіють, також виявляються відхилення від нормальних значень. В основному відзначається падіння вмісту загальних Т-клітин, Т-лімфоцитів, Т-хелперів, зменшення концентрації секреторного IgA, низька активність лізоциму в носовому секреті, зниження інтерферон-продукуючої здатності лейкоцитів. Проте залежно від наявності супутньої патології виявляються певні особливості імунних розладів при аналізі їх формули.

Так, у дітей, що часто хворіють, без супутньої патології та з алергією переважно страждає клітинна ланка імунітету, що проявляється у зниженні кількості Т-хелперів, активних Т-клітин і Т-супресорів. У дітей з хворобами ЛОР-органів і тубінфікованих формується дисбаланс Т-ланки імунітету, оскільки одночасно відзначається падіння кількості Т-хелперів і Т-активних лімфоцитів і збільшення рівня Т-супресорів.

При поєднанні захворювання ЛОР-органів і алергії відбувається зниження числа Т-хелперів, Т-активних лімфоцитів і гіперпродукції IgM. Нарешті, у дітей з надмірною масою тіла формула імунних порушень міняється принципово: зменшується кількість загальних Т-клітин і IgA.

Таким чином, очевидно, існує залежність характеру та виразності імунних розладів, неспецифічної антиінфекційної резистентності від виду інфекції, її клінічної виразності, тяжкості перебігу, схильності до хронізації запального процесу, супутньої патології, ускладнень, відсутності деяких периферичних органів імунної системи, особливостей виділеної мікрофлори, наявності зайвої маси тіла, що відображає існування якихось стереотипних механізмів змін імунної реактивності, обумовлених перерахованими вище й іншими факторами.

Отримані дані мають теоретичне і практичне значення, оскільки, з одного боку, певною мірою розшифровують патогенез захворювань, а з іншого - певною мірою уточнюють діагностування захворювань і припускають розробку спрямованої імунокорекції при розвитку інфекційної патології.

Імунна відповідь при інвазії внутрішньоклітинних мікроорганізмів

Внутріклітинні паразити, здатні тривало існувати усередині фагоцитів і навіть розмножуватися в них (туберкульоз, туляремія, бруцельоз, лістеріоз, хламідії, мікоплазми та ін.).

Основними механізмами, що дозволяють бактеріям здійснювати внутріклітинний паразитизм є:

- блокада фаголізосомального злиття (мікобактерії туберкульозу);
- резистентність бактерій до дії лізосомальних ферментів (гонококи, стафілококи);
- здатність бактерій швидко покидати фагосому після поглинання і тривало перебувати в цитоплазмі (лістерії).

Головними ефекторними клітинами, що беруть участь у формуванні імунної відповіді організму до внутрішньоклітинних збудників, є макрофаги, НК-клітини і Т-лімфоцити. Їх мікробовищні і цитотоксичні властивості різко підвищуються під впливом ІНФ- α і ІНФ- γ , ФНП- γ , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-12 та інших цитокінів, що продукуються після активації антигенами збудника цих же трьох популяцій клітин.

Клітинний імунітет має особливе значення в тих випадках, коли реакції фагоцитозу виявляються неспроможними знищити збудників (незавершений фагоцитоз), внаслідок чого виникає персистенція патогенних бактерій, формується скупчення лімфоїдних клітин і макрофагів (гранулема). Іноді це приводить до неспецифічної стимуляції макрофагів, що обумовлює підвищення резистентності до інших інфекцій. Наприклад, при високому рівні клітинного імунітету проти туберкульозу підви-

щується стійкість до грибів, простіших, бруцел, лістерій.

Отже, для захворювань з тривалим внутрішньоклітинним перебуванням і розмноженням збудника (персистенція) характерне утворення гранулем в ураженій тканині. Такі бактерії стають недоступними для дії антитіл і гуморальних антибактеріальних чинників. Механізм саногенеза і формування імунітету при таких захворюваннях зв'язаний, перш за все, з утворенням цитотоксичних Т-лімфоцитів, які створюють клітинні мішені, що вміщують паразитуючі бактерії і маркіровані рецепторами МНС І типу та представляють антигени цих бактерій.

Таким чином, основна протективна роль в імунній відповіді, що направлена проти внутрішньоклітинних паразитів (*Micobacterium tuberculosis*, грибів, найпростіших, вірусів), належить клітинним механізмам. Здатність перерахованих мікробів переживати і розмножуватися всередині клітин робить їх захищеними від дії антитіл і системи комплементу. Для елімінації таких мікробів необхідна специфічна клітинно-опосередкована відповідь.

Хворий Л., 28 років, звернувся зі скаргами на болі в лівому колінному суглобі, різі в очах і відчуття печіння в сечівнику, тяжкість у правому підребер'ї. Зазначені симптоми періодично виникали у хворого протягом року, зберігаються 2 - 3 тижні і зменшуються після проведення антибактеріальної і протизапальної терапії. При огляді відзначається припухлість повік обох очей, припухлість лівого колінного суглобу, печінка не збільшена, безболісна при пальпації. При бактеріологічному дослідженні слизової оболонки сечівника у хворого виявлені *Chlamydia trachomatis*. Хворому поставлений діагноз: хронічний хламідійний уретрит, загострення. Гострий лівобічний гоніт, кон'юнктивіт (синдром Рейтера). НСВ носійство. Дисфункція імунної системи за гранулоцитарним типом.

Імунограма. Висока ШОЕ. Паличко-ядерний зсув. Відносна лімфоцитопенія. Вихід в циркуляцію атипових мононуклеарів. Підвищений вміст білків системи комплементу (СН50), С-реактивного білка (СРБ). Високий вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) і імуноглобулінів всіх досліджуваних класів (табл. 35).

Висновок: ознаки острофазного запального процесу переважно вірусної етіології. Виключити персистируючу вірусну інфекцію (НСВ, НІВ).

Хворому виконано дослідження НСВ ПЛР-методом - реакція позитивна; печінкові проби - загальний білірубін, зв'язаний білірубін, АсАТ, АлАТ, лужна фосфатаза - в нормі; УЗД печінки - структура печінки дольчата, не змінена, селезінка не збільшена.

Виходячи з особливостей імунологічного статусу, хворому Л., 28 років для лікування клінічних проявів синдрому Рейтера призначена наступна схема

імунотропної та етіотропної терапії: 1) етіотропна антибактеріальна терапія - азитроміцин 1 г всередину однократно або доксициклін по 100 мг 2 рази на день всередину, протягом 7 днів; 2) пробіотик - лактив ратіофарм по 1 капс. 2 рази на день, протягом 3 тижнів; 3) специфічна антибактеріальна терапія (імунотерапія людським антихламідийний імуноглобуліном по 1,5 мл (1 доза) один раз на 3 дні в/м до 6 ін'єкцій); 4) віферон 150 тис. МО, через день в свічках, 10 введень.

Імунореабілітація: 5) поліоксидоній 6 мг в свічках 1 раз в день після очищення кишечника на ніч протягом 3 днів, потім через день, № 10; 6) циклоферон 12,5% по 1 мл 1 раз на добу за схемою - на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу; 7) контроль HCV через 6 місяців.

Таблиця 35

Імунограма хворого Л., 28 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		142		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		4,1		Ж - 3,7 – 4,7, М – 4,0 – 5,1x10 ¹² /л				
Тромбоцити		250		150 – 320x10 ⁹ /л				
ШОЕ		45		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		8,8		4 – 9x10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛІ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
79	11	68	0	0	1	18	0	0
6950	970	5980	0	0	90	1580	0	0
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	
Т- лімф.	%	61	50 – 80	Ig G		10,03	8,0-18,0	
CD-3	Абс. число	964	1000-2200				г\л	
Т- хелп.	%	35	33-46	Ig M		1,27	0,2-2,0	г\л
CD-4	Абс. число	553	309-1571					
Т- супрес.	%	24	17-30	Ig A		4,99	0,3-3,0	г\л
CD-8	Абс. число	379	282-999					
ІРІ	CD-4/CD-8	1,45	1,4-2,0	ЦІК		160	30 – 50 Од. опт. щільн.	
НК-клі- тини CD-16	%	21	12 – 23	Поглиняльна активність	ФЧ	70	60 – 80%	
	Абс. число	332	72-543		ФІ	2,09	1,5 – 3,5	
В-лімф. CD-22	%	19,5	17-31	НСТ -тест	спон.	8	до 10%	
	Абс. число	308	109-532		Інд.	15	-	
РБТЛ	спон.	3	до 10%	Комплемент	рез.	7	16%	
	інд.	49	50-70%		СН-50	59	30 – 60 гем. Од/мл	
СРБ		24	<6 мг/л					
РФ		<12	<12 МО/л					
АСЛ-О		200	<200 МО/л					

Особливості імунітету при гострих вірусних інфекціях

Віруси мають унікальні властивості:

1. Можуть інфікувати тканини, не викликаючи запальних реакцій.
2. Можуть реплікуватись в клітинах протягом життя, не пошкоджуючи їх.
3. Іноді порушують деякі спеціалізовані функції клітини, не викликаючи явних порушень функцій цілісного органу.
4. Іноді викликають пошкодження тканини, а потім повністю зникають з організму.

Цілі імунної відповіді: 1) зупинити проникнення віріонів в клітини, 2) знищити вже інфіковані клітини, щоб понизити розповсюдження вірусу. У зв'язку з цим, при проникненні вірусу в організм розвиваються імунологічні реакції двох типів: 1) направлені проти віріону; 2) що діють на клітину, інфіковану вірусом. Реакції, направлені проти віріону є переважно гуморальними, а реакції, що впливають на клітини, інфіковані вірусом, є клітинними і опосередковані Т-лімфоцитами.

Нейтралізація вірусу, що перешкоджає його прикріпленню до клітинних мішеней; здійснюється антитілами IgG в позаклітинній рідині, IgM в крові і секреторними IgA-антитілами на поверхні слизових оболонок. Імунні комплекси, що містять вірус, можуть зв'язувати комплемент, що сприяє нейтралізації вірусу.

Інтерферон - група цитокінів, які збільшують резистентність клітин до вірусної інфекції, мають антипроліферативний ефект, а також здатні регулювати імунну відповідь. Розрізняють три види інтерферонів: α -продукований лейкоцитами; β - продукується фібробластами і γ -продукований Т-лімфоцитами-хелперами 1-го типу.

Інтерферон гальмує транскрипцію вірусного геному в клітині-господарі та перешкоджає трансляції вірусної мРНК, що знижує вірусемію і полегшує завершення процесу елімінації збудника різними чинниками специфічного імунітету. У міжклітинному просторі і крові є постійний рівень інтерферону, що забезпечує природну резистентність організму до вірусної інфекції. Рівень інтерферону збільшується в міжклітинному просторі і крові вже через 1 – 3 години після вірусного інфікування організму.

Ефекти IFN- α/β в період зараження вірусом грипу: 1) активація протидії вірусних механізмів у неінфікованих клітинах - протективний ефект, клітини набувають несприйнятливості до вірусної інфекції, 2) активація генів з прямою противірусною активністю.

Антивірусні ефекти IFN- α/β розвиваються через кілька годин після зараження вірусом грипу і тривають 1-2 дні.

Активні НК-клітини (натуральні кілери) вступають в роботу на 2-ий день після вірусного зараження. IFN- γ активує функціональну активність НК-клітин, запускає механізм їх фокусування в осередках інфекції. НК-клітини - головні учасники антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АКЦТ). Антитіла до поверхневих антигенів вірусів з'єднуються з ними, нагромажують клітини, що вміщують віруси. Антитіла, формуючи місток, сприяють тісному зближенню натуральних кілерів і мішені, тобто фокусують неспецифічний руйнівний механізм натуральних кілерів. Таким чином, натуральний кілер, активований пов'язаними з клітиною-мішенню антитілами, здатний здійснювати цитотоксичний вплив на клітину, тобто знищити клітину, інфіковану вірусом.

При розповсюдженні вірусу від клітини до клітини або при їх контакті, або в тих випадках коли вірус інтегрується в геном чутливої клітини, на перше місце виходять клітинні імунні реакції за участю цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів. ***Оскільки віруси є внутрішньоклітинними паразитами, основну функцію захисту від них виконують клітинні реакції.***

Специфічні Т-клітини-кілери з'являються через 2-3 дні після зараження і передують появі віруснейтралізуючих антитіл.

У противірусному імунітеті руйнування клітин, що містять віруси, здійснюється як Т-лімфоцитами, так і, паралельно, активованими макрофагами.

Необхідно відзначити, що збудники, що розмножуються прямо в місці проникнення (грип), мають короткий інкубаційний період, що може бути небезпечним із-за певної інерційності розвитку імунних реакцій, особливо у людей з Т-клітинним імунodefіцитом, що приводить до тяжкого перебігу захворювання.

Вірусні інфекції, що розповсюджуються гематогенно (поліомієліт, кір, епідемічний паротит, вітряна віспа), можуть елімінуватися гуморальними механізмами, причому дані захворювання, як правило, характеризуються тривалим інкубаційним періодом.

Специфічна противірусна імунна відповідь здійснюється при інфікуванні організму вірусами і деякими найпростішими (токсоплазма, лістерія), коли антиген локалізується в цитоплазмі інфікованих клітин. Переважно презентація антигену у такому разі займаються дендритні антигенпрезентуючі клітини. Їх походження до цього часу є суперечливим питанням: вони можуть

диференціюватися або з окремої клітини-попередника, або із загального попередника моноцитарно-макрофагального ряду. Дендритні клітини містяться в стромі лімфатичних вузлів і селезінки, а також в деяких нелімфоїдних тканинах: у епідермісі шкіри і слизових оболонках повітряношляхових шляхів, де вони називаються клітинами Лангерганса, в слизових оболонках шлунково-кишкового і уrogenітального трактів, в інтерстиціальних тканинах серця, нирок та інших органів.

Білковий антиген (наприклад, вірусний капсид) в ході процесінгу розщеплюється в протеосомах цитоплазми дендритної клітини, транспортується за допомогою білків-трансмiтерів (ТАР 1,2) в ендоплазматичну мережу, де утворюється його комплекс з пресинтезованою молекулою МНС I класу. Цей комплекс потім переноситься через апарат Гольджі на поверхню клітини для презентації CD8 Т-лімфоцитам. Т-клітинні рецептори (ТКР) CD8 цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ або Т-кілери) розпізнають антиген в комплексі з МНС I за допомогою молекули CD8 і адгезійних молекул В7 і CD28. Другим сигналом активації цитотоксичних лімфоцитів (ЦТЛ) є секреція антиген-представленої клітини ІЛ-1 на підтвердження того, що МНС асоційована з вірусним пептидом. Після активації ЦТЛ починає секретувати ІЛ-2 і експресує рецептори для ІЛ-2, який є головним чинником зростання Т-лімфоцитів. В результаті утворюється клон цитотоксичних лімфоцитів з ТКР, що специфічні для антигену, який викликав дану імунну відповідь. ЦТЛ, після контакту з клітиною-мішенню, швидко вбивають її та відділяються від неї, щоб атакувати наступну мішень. Проте в період, поки ЦТЛ пов'язаний з клітиною-мішенню за участю ТКР, створюються умови фокусування ефекторних молекул, що секретуються лімфоцитом, точно в місці контакту клітин. Цитотоксичні функції CD8 Т-лімфоцитів обумовлені секрецією пресинтезованих цитотоксинів: фрагментинів, що індують апоптоз в клітині-мішені, і перфоринів, що утворюють пори у клітині-мішені. ЦТЛ також продукують і виділяють:

- IFN- γ , що активує макрофаги (фагоцитують наслідки роботи лімфоцитів) і проліферацію Тх1;
- ІЛ-2, чинник зростання Т-лімфоцитів (Т-кілерів, Тх1 і Т-клітин пам'яті), а також прискорення синтезу МНС і презентацію в комплексі з ними чужорідних антигенів;
- TNF- α , що збільшує проникність судин, але при надмірній концентрації що приводить до судинного шоку;
- TNF- β (лімфотоксин), що має власний цитотоксичний ефект (приводить до механізму апоптоза).

При Т-залежній імунній відповіді В-лімфоцити також виступають як антиген-представлені клітини. В-лімфоцити своїми антигенрозпізнаючими рецепторами зв'язуються з антигеном, поглинаючи його. Уфаго-сомі В-лімфоцитів антиген піддається перетравленню. Пептиди, отримані з такого антигену, повертаються на поверхню В-лімфоцитів в асоціації з молекулами гістосумісності II класу (МНС II). Тут вони розпізнаються Т-клітинним розпізнаючим рецептором, який є на поверхні CD4⁺ Т-хелпера. Це приводить до стимуляції Т-хелпера і продукції ІЛ-2, ІЛ-4 і ІЛ-5. Інтерлейкіни, що утворилися, стимулюють В-клітинну проліферацію і диференціювання з перетворенням, врешті-решт, в антитілопродукуючу плазматичну клітину.

Спочатку В-клітини продукують і секретують тільки ІgМ (перші 4 – 5 діб після антигенної стимуляції). Потім В-лімфоцити перемикають синтез з ІgМ на ІgG і далі на ІgА і ІgЕ (14 – 16 діб, максимум 21 – 24 день). Таким чином, при Т-залежній імунній відповіді індукується продукція імуноглобулінів всіх класів.

Нейтралізація вірусу, перешкоджає його прикріпленню до клітини-мішені, здійснюється антитілами ІgG в позаклітинній рідині, ІgМ в крові і секреторними ІgА-антитілами на поверхні слизових оболонок. Імунні комплекси, що містять вірус, можуть зв'язувати комплемент, що сприяє нейтралізації вірусу.

Вірусні інфекції, що поширюються гематогенно (поліомієліт, кір, епідемічний паротит, вітряна віспа), можуть елімінуватися гуморальними механізмами, причому дані захворювання, як правило, характеризується тривалим інкубаційним періодом.

Віруси грипу мають здатність змінювати склад своїх імунодомінантних областей (мішеней) в вірусних білках, що дозволяє вірусу «йти» від антитіл і Т-клітин. Дана властивість вірусу грипу отримала назву антигенний «дрейф».

Таким чином, наявність у конкретного індивідуума нормально функціонуючої клітинної ланки імунітету сприятиме обмеженню вірусного захворювання (зрештою - одужанню) за рахунок лізису інфікованих вірусом клітин і, як наслідок, припинення породження інфікованого потомства.

Одужання від гострої вірусної інфекції, зазвичай, супроводжується формуванням клітин пам'яті і виробленням тривалого імунітету і повторні атаки того ж самого вірусу стають неефективними.

Особливості імунітету при «повільних» вірусних інфекціях

Незважаючи на високу ефективність протівірусного імунітету, вірусне інфікування може проявлятися формуванням «повільних інфекцій», що являє собою досить серйозну проблему, наприклад, при нейроінфекціях у зв'язку з високим ризиком розвитку ускладнень: розвитком демієлінізуючих процесів, геморагічних васкулітів на фоні недостатньої елімінації збудника, його високої контагіозності і агресивності.

За даними вірусологічних та імунологічних обстежень найбільш частою причиною розвитку вірусних менінгітів, енцефалітів, арахноїдитів, синдрому хронічної втоми є інфікування вірусами простого герпесу 1-го і 2-го типів, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Бара, рідше - персистенція вірусів герпесу 6-го і 8-го типів, що відносяться до так званих повільних інфекцій. Крім того, у світі налічується близько 350 млн. людей, інфікованих вірусами гепатиту В і С, а хронічний гепатит В і С є головною причиною розвитку цирозу та первинного раку печінки. Збудники вірусного гепатиту здатні вражати не лише тканину печінки, але і слизову оболонку шлунка, підшлункову залозу, довгостроково персистувати в мононуклеарах периферичної крові. Таким чином, вивчення стану імунного статусу при вірусних інфекціях на сьогоднішній день є актуальним для прогнозування перебігу інфекційно-запального процесу, вибору тактики лікування.

Різноманітність імунних механізмів, залучених в протівірусний імунітет, в поєднанні з різним ступенем вираженості імунологічної реактивності на віруси, у тому числі на «повільні», призводить до формування різних типів імунної відповіді. Дані імунологічного обстеження дозволяють виділити три варіанти імунної відповіді при позитивному вірусологічному анамнезі пацієнтів.

1. Активованний варіант імунної відповіді на вірусну інфекцію (табл. 36). Характеризується переважною активацією клітинної ланки імунітету: вираженим лімфоцитозом, високим вмістом цитотоксичних лімфоцитів (CD8 і CD16), активацією Т-лімфоцитів за даними РБТЛ, активацією фагоцитозу (високими поглинаючою активністю нейтрофілів та спонтанною бактерицидністю), підвищенням ШОЕ. У хворих з активованим варіантом імунної відповіді на вірусну інфекцію виявляється помірна активація гуморальної ланки імунітету, що характеризується

ознаками гострого інфекційного процесу, а саме підвищенням концентрації IgM, підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). У хворих спостерігається значне збільшення специфічних IgM до вірусів «повільних» інфекцій, наприклад до вірусів HSV, CMV, EBV та ін. Враховуючи виражену активність імунної відповіді на вірусну інфекцію, клінічно вірусний процес у таких хворих характеризується гострим перебігом.

Як приклад активованого варіанта імунної відповіді на вірусну інфекцію наведемо історію хвороби хворої В., 27 років, яка страждає гострою вірусною інфекцією з клінічними проявами гострої герпетичної інфекції в області обличчя. У хворої виявлено підвищення титрів специфічних IgM до вірусів HSV тип 1 і CMV, позитивна ПЛР з ДНК цих же збудників.

Імунограма (табл. 36): лімфоцитоз, незначне підвищення ШОЕ. Спостерігається активація Т-клітинної ланки імунітету, що проявляється високим вмістом цитотоксичних лімфоцитів (CD8, CD16) і Т-лімфоцитів, активація фагоцитозу (поглинальної активності нейтрофілів і спонтанної бактерицидності). Спостерігається помірне підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів, імуноглобулінів класу М.

Діагноз: гостра герпес-вірусна інфекція в області обличчя, губ.

Висновок: ознаки наявності гострої вірусної інфекції (активований варіант імунної відповіді).

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворої В., 27 років, для лікування клінічних проявів гострої герпес-вірусної інфекції призначена наступна схема імунотропної та етіотропної терапії:

1) специфічна противірусна терапія (імунотерапія імуноглобуліном людським проти вірусу герпесу 1 типу по 4,5 мл (3 амп.) 1 раз на 3 дні в/м до 5 ін'єкцій);

2) валацикловір 500 мг 2 рази на день всередину, протягом 7 - 10 днів;

3) віферон 150 тис МО, через день в свічках, 10 введень;

3) гропрінозин 500 мг по 2 таб. 3 рази на день, протягом 7 днів;

4) герпесвір мазь, змащувати шкіру обличчя і губ 3 рази на день, протягом 7 днів.

Імунореабілітація:

5) циклоферон 12,5% по 1 мл 1 раз на добу п/ш за базовою схемою - на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу.

Контроль специфічних імуноглобулінів і ПЛР HSV тип 1 і CMV через 6 місяців.

Таблиця 36

Імунограма хворої В., 27 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		134		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,9		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		270		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		18		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		10,2		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
36	5	31	0	0	11	43	10	0
3670	510	3160	0	0	1120	4390	1020	0
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	60	50 – 80	Ig G			19,8	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	2630	1000-2200					
Т- хелп.	%	24	33-46	Ig M			3,25	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	1053	309-1571					
Т- супрес.	%	36	17-30	Ig A			2,07	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	1580	282-999					
ІРІ	CD–4/CD– 8	0,67	1,4-2,0	ЦІК			65	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клі- тини CD-16	%	29	12 – 23	Поглиняльна активність		ФЧ	83	60 – 80%
	Абс. число	1270	72-543			ФІ	4,2	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	16	17-31	НСТ -тест		спон.	15	до 10%
	Абс. число	480	109-532			Інд.	32	-
РБТЛ	спон.	8	до 10%	Комплемент		рез.	17	16%
	інд.	41	50-70%			СН-50	65	30 – 60 гем. Од/мл

2. Вторинний імунодефіцитний варіант імунної відповіді за клітинним типом на вірусну інфекцію. Характеризується помірним лімфоцитозом, різноспрямованими змінами рівня цитотоксичних лімфоцитів (підвищенням кількості CD8 і нормальним або підвищеним вмістом CD16), значним зниженням функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ. Відзначаються ознаки вираженої дисрегуляції фагоцитарної активності нейтрофілів (зниження поглиняльної активності, функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу на тлі підвищеної спонтанної бактерицидності). У хворих з вторинним імунодефіцитним варіантом імунної відповіді за клітинним типом також, як і при активованому варіанті імунної відповіді на вірусну інфекцію, виявляється помірна активація гуморальної

ланки імунітету, але характеризується вона ознаками хронізації інфекційного процесу, а саме наявністю в крові високого вмісту специфічних IgG до вірусів (переважно CMV, HSV 6, 8 типів і ін.). Враховуючи зниження активності переважно клітинної ланки імунної системи клінічно вірусний процес у таких хворих характеризується хронічним рецидивуючим перебігом.

Як приклад вторинного імунодефіцитного варіанту імунної відповіді за клітинним типом на вірусну інфекцію, яка має хронічну, рецидивуючу течію, наводимо історію хвороби хворого Г., 35 років, який страждає на хронічну рецидивуючу герпес-вірусну інфекцію в області обличчя, губ; рецидивуючу лімфаденопатію, дисфункцію імунної системи по клітинному типу. У хворого виявлено підвищення титрів специфічних і муноглобулінів класу G до вірусів HSV типів 6, 8 і CMV, позитивна ПЛР з ДНК цих же збудників.

Імунограма: відносний лімфоцитоз при зменшенні кількості всіх видів Т-лімфоцитів (зменшення кількості CD3, CD4, CD8, CD16), значне зниження функціональної активності Т-лімфоцитів. Незначна активація гуморальної ланки імунітету (збільшення рівня IgG і ЦІК). Фагоцитарна активність нейтрофілів збережена (табл. 37).

Діагноз: хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція в області обличчя, губ. Рецидивуюча лімфаденопатія. Дисфункція імунної системи по клітинному типу.

Висновок: дисфункція імунної системи по клітинному типу.

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворого Г., 35 років для лікування клінічних проявів хронічної, рецидивуючої герпес-вірусної інфекції призначена наступна схема імуотропної та етіотропної терапії:

1) валацикловір 500 мг 2 рази на день, протягом 7 - 10 днів;

2) віферон 150 тис МО, через день в свічках, 10 введень після припинення введення валацикловіру;

3) гропрінозин 500 мг по 2 таб. 3 рази на день, протягом 7 днів;

4) галавіт 200 мг - 1-а доза, потім по 100 мг 1 раз на день п/к, № 10;

5) герпесвір мазь, змащувати шкіру обличчя і губ 3 рази на день, протягом 7 днів.

Імунореабілітація:

6) імунофан 1 мл 0,005% р-ну п/к 1 раз в день, № 10;

7) циклоферон 12,5% по 1 мл 1 раз на добу за базовою схемою - на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу.

Контроль специфічних імуноглобулінів і ПЛР HSV тип 6,8 і CMV через 6 місяців.

Таблиця 37

Імунограма хворого Г., 35 років

Показник		Результат		Норма					
Гемоглобін		149		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л					
Еритроцити		4,5		Ж - 3,7 – 4,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л					
Тромбоцити		270		150 – 320х10 ⁹ /л					
ШОЕ		12		2 – 15 мм /год.					
Лейкоцити		9,5		4 – 9х10 ⁹ /л					
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80	
32	4	28	4	0	9	49	6	0	
3040	380	2660	380	0	860	4660	570	0	
Імунологічні показники		Результат	Норма (Од CI)	Імунологічні показники			Результат	Норма (Од CI)	
Т- лімф. CD-3	% Абс. число	45 2110	50 – 80 1000-2200	Ig G			24,6	8,0-18,0 г\л	
Т- хелп. CD-4	% Абс. число	23 1070	33-46 309-1571	Ig M			1,82	0,2-2,0 г\л	
Т- супрес. CD-8	% Абс. число	22 1025	17-30 282-999	Ig A			2,9	0,3-3,0 г\л	
ІРІ	CD-4/CD-8	1,04	1,4-2,0	ЦІК			111	30 – 50 Од. опт. щільн.	
NK-клітини CD-16	%	11	12 – 23	Поглиняльна активність	ФЧ ФІ	58	60 – 80%		
	Абс. число	512	72-543			1,35	1,5 – 3,5		
В-лімф. CD-22	%	19	17-31	НСТ -тест	спон.	14	до 10%		
	Абс. число	885	109-532		Інд.	17	-		
РБТЛ	спон.	5	до 10%	Комплемент	рез.	3	16%		
	інд.	45	50-70%		СН-50	69	30 – 60 гем. Од/мл		

3. Вторинний імунодефіцитний варіант імунної відповіді по клітинному типу з активацією гуморальної ланки імунної системи на вірусну інфекцію. Характеризується активацією переважно гуморальних імунних реакцій: тенденція до еозинофілії, підвищення вмісту В-лімфоцитів, кількості імуноглобулінів всіх досліджуваних класів, циркулюючих імунних комплексів, лімфопенія, зниження функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ. Відзначаються ознаки дисрегуляції фагоцитарної та бактерицидної активності нейтрофілів (зниження поглиняльної активності, функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу на тлі підвищеної спонтанної бактерицидності).

Як приклад вторинного імунодефіцитного варіанту імунної відповіді по клітинному типу з активацією гуморального ланки імунної системи на вірусну інфекцію, яка має хронічну, рецидивуючу течію, наводимо історію хвороби хворої П., 32 років, яка страждає загостренням хронічного інфекційно-алергічного енцефаліту на тлі хронічної рецидивуючої герпес-вірусної інфекції в області губ; дисфункцією імунної системи по клітинному типу з активацією гуморального ланки імунітету, дисрегуляцією фагоцитозу. У хворої виявлено підвищення титрів специфічних імуноглобулінів класу G до вірусів HSV 1 типу, позитивна ПЛР з ДНК вірусу HSV 1 типу.

Імунограма: значна активація гуморальної ланки імунітету - тенденція до еозинofilії, підвищення вмісту В-лімфоцитів, кількості імуноглобулінів М, G, А, різке збільшення кількості циркулюючих імунних комплексів, лімфопенія, зниженням функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ. Ознаки дисрегуляції фагоцитозу (зниження поглинальної активності, функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу нейтрофілів) на тлі підвищеної спонтанної бактеріцидної активності нейтрофілів (табл. 38).

Діагноз: хронічний інфекційно-алергійний енцефаліт. Хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція в області губ, Дисфункція імунної системи по клітинному типу з активацією гуморального ланки імунітету. Дисрегуляція фагоцитозу.

Висновок: дисфункція імунної системи по клітинному типу з активацією гуморального ланки імунітету. Дисрегуляція фагоцитозу.

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворій П., 32 років, для етіотропної терапії та імунологічної корекції клінічних проявів хронічного інфекційно-алергічного енцефаліту на тлі хронічної рецидивуючої герпес-вірусної інфекції в області губ призначена наступна схема терапії:

1) ацикловір 250 мг розчинити в 50 мл розчинника, вводити в/в крап. 2 рази на день, протягом 7 днів;

2) біовен моно 400 мл в/в крап. 1 раз на день, протягом 3 днів.

Імунореабілітація:

3) циклоферон 12,5% по 1 мл 1 раз на добу за базовою схемою - на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу.

Контроль специфічних імуноглобулінів і ПЛР до HSV тип 1 через 6 місяців.

Таблиця 38

Імунограма хворої П., 32 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		127		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,6		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		220		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		7		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		8,8		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
73	3	70	8	1	5	13	0	0
6420	260	6160	770	90	440	1140		
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од CI)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од CI)
Т- лімф.	%	38	50 – 80	Ig G			24,8	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	430	1000-2200					
Т- хелп.	%	20	33-46	Ig M			3,25	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	230	309-1571					
Т- супрес.	%	18	17-30	Ig A			4,02	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	205	282-999					
ІРІ	CD–4/CD– 8	1,11	1,4-2,0	ЦІК			225	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клі- тини CD-16	%	17	12 – 23	Поглиняльна активність	ФЧ	53	60 – 80%	
	Абс. число	190	72-543		ФІ	1,39	1,5 – 3,5	
В-лімф.	%	40	17-31	НСТ -тест	спон.	4	до 10%	
CD-22	Абс. число	460	109-532		Інд.	5	-	
РБТЛ	спон.	7	до 10%		рез.	1	16%	
	інд.	42	50-70%	Комплемент	СН-50	69	30 – 60 гем. Од/мл	

Різні варіанти імунної відповіді дозволяють обґрунтувати особливості підходів до імунокорегуючої терапії хворих, що страждають «повільними» вірусними інфекціями. Так, зміни імунного статусу у першому варіанті можуть свідчити на користь адекватної відповіді імунної системи з розвитком гострого запального процесу при вірусному інфікуванні. У цій ситуації застосування імунокорегуючої терапії з профілактичною метою бажано тільки в разі клінічних проявів для попередження можливих ускладнень, що ведуть до формування аутоімунного процесу. У разі неадекватної імунної відповіді (другий і третій варіант) пацієнтам у комплексну терапію необхідне введення імуноторопних препаратів різної спрямованості. У разі виявлення пригнічення активності клітинних

імунних реакцій - введення препаратів, спрямованих на стимуляцію активності клітинних ланок імунної системи, у випадку виявлення спотвореної імунної відповіді з переважною активацією гуморальної ланки - препаратів, перемикаючих імунну відповідь з гуморального на клітинний тип реакцій для успішної реалізації антиінфекційного імунітету.

Крім зазначених вище найбільш типових варіантів імунної відповіді на «повільні» вірусні інфекції можуть спостерігатися і інші реакції імунної системи.

Як приклад дисфункції імунної системи на тлі хронічного вірусного інфікування наводимо історію хвороби хворого І., 24 роки, який страждає на хронічний рецидивуючий лімфаденіт. Дисфункцією імунної системи з функціональною недостатністю нейтрофільної ланки. У хворого І. виявлено підвищення титрів специфічних імуноглобулінів класу G до вірусу EBV, позитивна ПЛР з ДНК цього ж збудника (табл. 39).

Імунограма: відносний ЦТЛ-цитоз. Знижено функціональний резерв окислювально-відновного потенціалу нейтрофілів (НСТ рез.). Підвищені спонтанна і антигеніндукована активність Т-лімфоцитів (РБТЛ спон., РБТЛ інд.).

Діагноз: хронічний рецидивуючий лімфаденіт. Дисфункція імунної системи з функціональною недостатністю нейтрофільної ланки.

Висновок: ознаки активації Т-клітинного імунітету, функціональна недостатність нейтрофільної ланки на тлі можливої внутрішньоклітинної інфекції.

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворого І., 24 роки для лікування клінічних проявів хронічного рецидивуючого лімфаденіту, обумовленого EBV-інфекцією призначена наступна схема імуотропної та етіотропної терапії:

1) ацикловір 250 мг розчинити в 50 мл розчинника, вводити в/в крап. 2 рази на день, протягом 7 днів;

2) галавіт 200 мг - 1-а доза, потім по 100 мг 1 раз на день п/ш, № 10;

3) поліоксидоній 6 мг п/к 1 раз на день, № 10.

Імунореабілітація:

4) нуклеінат натрію 0,1 3 рази на день всередину, протягом 2 тижнів;

5) циклоферон 12,5% по 1 мл 1 раз на добу за базовою схемою - на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу.

Контроль специфічних імуноглобулінів і ПЛР EBV через 6 місяців.

Таблиця 39

Імунограма хворого І., 24 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		141		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		4,1		Ж - 3,7 – 4,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		230		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		5		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		5,3		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр.	Пал.\яд.	Сегм.	Еоз.	Баз.	Мон.	Лімф.	БГЛ	Плаз.
43 – 71 %	1 – 4 %	\яд.	0,5 – 5%	0 – 1%	3 – 9%	25 – 37%	1-5%	0 – 1%
2000-6500	80-400		80-370	20-80	90-720	1600-3000	80-500	20-80
55	3	52	1	1	7	36	0	0
2920	160	2760	50	50	370	1910		
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	55	50 – 80	Ig G			15,92	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	1050	1000-2200					
Т- хелп.	%	32	33-46	Ig M			1,32	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	611	309-1571					
Т- супрес.	%	21	17-30	Ig A			1,87	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	401	282-999					
ІРІ	CD–4/CD–8	1,52	1,4-2,0	ЦІК			55	30 – 50 Од. опт. щільн.
НК-клі- тини CD-16	%	24	12 – 23	Поглинальна активність	ФЧ	68	60 – 80%	
	Абс. число	458	72-543		ФІ	2,02	1,5 – 3,5	
В-лімф.	%	21	17-31	НСТ -тест	спон.	2	до 10%	
CD-22	Абс. число	401	109-532		Інд.	9	-	
РБТЛ	спон.	11	до 10%	Комплемент	рез.	7	16%	
	інд.	72	50-70%		СН-50	42	30 – 60 гем. Од/мл	
СРБ		<6	<6 мг/л					
РФ		9	<12 МО/л					
АСЛ-О		<200	<200 МО/л					

Особливості імунограм при вірусних гепатитах

Слід зазначити, що в розвитку вірусного гепатиту беруть участь багато компонентів імунної системи: прозапальні цитокіни, цитотоксичні антитіла, сенсibilізовані лімфоцити. При гострому гепатиті спостерігається так званий «цитокіновий вибух» - висока продукція та гіперактивність інтерлейкіну-1-2, фактора некрозу пухлини (TNF-α), системи інтерферону, неспецифічних факторів резистентності.

Як відомо, основним пошкоджуючим агентом на гепатоцит при вірусному гепатиті А виступає сам вірус і його токсини, а при інфікуванні вірусами гепатиту В, С руйнівну дію роблять фактори імунної системи. Ось чому при вірусному гепатиті В і С відбувається фіброзування і склероз тканин печінки з поступовим формуванням цирозу.

При гострому гепатиті формується імунна відповідь по клітинному типу з гіперпродукцією $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-2 , IL-6 , оксиду азоту (NO), активацією цитотоксичних лімфоцитів (NK , CD8).

Вірусний гепатит А у дітей призводить до диференційованої реакції з боку імунної системи залежно від тяжкості захворювання і наявності або відсутності гастроуденіту. При атиповій безжовтяничній і легкій формі в патологічному процесі беруть участь Т-клітини, їх регуляторні субпопуляції і В-лімфоцити, при середній тяжкості і важкій - ті ж клітини і натуральні кілери.

В імунограмі буде спостерігатися лімфоцитоз, підвищений вміст цитотоксичних лімфоцитів (CD16 , CD8), токсигенних зернистість нейтрофілів (T3H), підвищені показники спонтанної кисень-залежної бактерицидності нейтрофілів (HCT-тест).

При хронізації процесу відбувається формування цитотоксичних реакцій з виробленням антитіл, спрямованих проти гепатоцитів з наступною їх загибеллю і формуванням склеротичних процесів (цирозу). При цьому спостерігається підвищений синтез імуноглобулінів усіх класів (IgG , IgM , IgA).

В імунограмі відзначається лімфопенія, базофілія, високий вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів всіх класів (IgG , IgM , IgA), підвищена гемолітична активність комплементу (CH50), підвищена поглинальна активність нейтрофілів (ФЧ , ФІ). Слід зазначити, що по активності неспецифічних факторів резистентності (CH50 , ФЧ , ФІ) можна судити про активність перебігу гепатиту і склеротичних процесів.

Як приклад імунної відповіді за клітинним типом з активацією гуморальної ланки імунної системи на вірусну інфекцію, яка має хронічну, рецидивуючу течію, наведемо історію хвороби хворої К., 41 роки, яка звернулася зі скаргами на тяжкість у правому підребер'ї, що з'явилася 5 міс. тому, в анамнезі є стоматологічні маніпуляції протягом останнього року, при огляді відзначається легка жовтушність шкірних покривів, нижній край печінки на 3-4 см виступає з-під краю реберної дуги, округлий, еластичний, передня поверхня печінки гладка. При УЗД структура тканини печінки дольчата, селезінка не збільшена. У хворої виявлено підвищення титрів специфічних імуноглобулінів класу G до вірусів HCV (анти HCV), позитивна ПЛР з РНК вірусу HCV , генотип 2. Хворій був поставлений діагноз: гепатит С, середньої тяжкості, жовтяничний варіант, затяжний перебіг. Дисфункція імунної системи по клітинному типу, дисрегуляція

нейтрофільного ланки і активація гуморальної ланки імунітету.

Імунограма (табл. 40). Відносний лімфоцитоз. Висока поглинальна (ФІ, ФЧ) активність нейтрофілів, знижений функціональний резерв окислювально-відновного потенціалу (НСТ рез.). Високий вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів класів G, A (IgG, IgA)

Висновок: ознаки запалення з дисрегуляцією нейтрофільної ланки, переважною активацією клонів Т-хелперів 2 типу, антитілогенезу. Дисімуноглобулінемія.

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворої К., 41 рік для етіотропної терапії та імунологічної корекції клінічних проявів гепатиту С була призначена наступна схема терапії: 1) пегінтерферон альфа-2а 180мкг, в/в кап. 1 раз на тиждень, протягом 24 тижнів (5 міс.); 2) рибавірин 400 мг 2 рази на день, протягом 24 тижнів (5 міс.); Контроль специфічних імуноглобулінів (анти HCV) і ПЛР HCV генотип 2 через 6 місяців.

Таблиця 40

Імунограма хворої К., 41 рік

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		134		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		4,4		Ж - 3,7 – 4,7, М – 4,0 – 5,1x10 ¹² /л				
Тромбоцити		250		150 – 320x10 ⁹ /л				
ШОЕ		9		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		5,4		4 – 9x10 ⁹ /л				
Нейтр.	Пал. \яд.	Сегм.	Еоз.	Баз.	Мон.	Лімф.	БГЛ	Плаз.
43 – 71 %	1 – 4 %	\яд.	0,5 – 5%	0 – 1%	3 – 9%	25 – 37%	1-5%	0 – 1%
2000-6500	80-400		80-370	20-80	90-720	1600-3000	80-500	20-80
43	2	41	0	1	6	50	0	0
6500	110	2220	0	50	320	2700	0	0
Імунологічні показники		Результат	Норма (Од CI)	Імунологічні показники			Результат	Норма (Од CI)
Т- лімф.	%	58	50 – 80	Ig G			20,32	8,0-18,0
CD-3	Абс. число	1566	1000-2200					г\л
Т- хелп.	%	31	33-46	Ig M			1,96	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	837	309-1571					
Т- супрес.	%	25	17-30	Ig A			3,02	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	675	282-999					
ІРІ	CD-4/CD-8	1,24	1,4-2,0	ЦІК			107	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клітини	%	22	12 – 23	Поглинальна активність	ФЧ		88	60 – 80%
	Абс. число	594	72-543		ФІ		3,98	1,5 – 3,5
CD-16								
В-лімф.	%	19	17-31	НСТ -тест		спон.	5	до 10%
CD-22	Абс. число	513	109-532			Інд.	12	-
РБТЛ	спон.		до 10%	Комплемент	СН-50	рез.	7	16%
	інд.		50-70%				37	30 – 60 гем. Од/мл

Особливості імунітету при бактерійних інфекціях, що мають первинно-хронічний перебіг

Другий механізм клітинно-опосередкованої імунної відповіді – хронічне запалення. Воно розвивається на патогени, що вміщені усередині вакуолей клітин (деякі бактерії, мікобактерії - збудники туберкульозу і прокази, деякі найпростіші, - лейшманія). Презентацію антигену здійснюють в основному макрофаги в асоціації з МНС II класу. Процесінг антигену відбувається так само як і при гуморальній імунній відповіді - у візикалярній фракції. Активовані антиген-представлені клітини CD4 T-лімфоцити (Th0) диференціюються в Т-хелпери 1 типу за участю IL-2. Диференціювання Th0 саме в цьому напрямі визначається присутністю IL-2, що продукується активованими макрофагами і IFN, що продукується натуральними кілерами, активованими в ранню фазу відповіді на внутріклітинні паразитуючі збудники. В результаті утворюється клон специфічних Th1, що активують систему моноклеарних фагоцитів. Макрофаги отримують від Th1 два сигнали активації: IFN секритується Th1 і діє через специфічний рецептор, а другий сигнал виходить від мембранозв'язаної форми TNF або секретованої TNF. Хоча всі макрофаги мають рецептори для IFN- α , активуватися при контактах з Th1 будуть, в першу чергу, інфіковані макрофаги, що несуть на мембрані TcR, які розпізнають антиген.

Отже, ефекторним механізмом при такій формі імунної відповіді є скупчення привернутих у вогнище макрофагів. Причому, може відбуватися злиття частини клітин між собою з утворенням гігантської багатоядерної синцитіальної структури, внаслідок чого об'єднуються метаболічні апарати макрофагів, збільшується продукція активних форм кисню і лізосомальних ферментів. Якщо і це не допомагає знищити збудника, використовується інший механізм знешкодження патогену: ізоляція. За допомогою фібробластів формується фіброзна сумка (гранулема), яка може просочуватися солями кальцію. Гранулема є невід'ємною рисою хронічного запалення при персистуванні інфекції. Будь-яка форма імунної відповіді розпочинається з розпізнавання чужорідного антигену, тобто його пов'язання із специфічним рецептором на мембрані зрілого лімфоцита. Такі специфічні рецептори існують на лімфоцитах до зустрічі з антигеном. Величезну їх різноманітність забезпечує широкий репертуар клонів лімфоцитів і можливість розпізнати будь-який чужорідний антиген. Специфічне розпізнавання і скріплення антигену з антиген-розпізнаючим рецептором спричиняє активацію лімфоцита, яка виявляється

його посиленою проліферацією (клональною експансією), тобто накопиченням клону антиген-специфічних лімфоцитів, і подальшим диференціюванням лімфоцитів з придбанням ними ефекторних функцій. Результатом ефекторної фази імунної відповіді є елімінація антигену за участю активованих лімфоцитів, їх продуктів, а також інших клітин і механізмів неспецифічного захисту, що залучаються лімфоцитами в імунну відповідь: фагоцитуючих клітин, натуральних кілерів, системи комплементу.

Таким чином, при хронізації процесу спостерігається переважне пригнічення функціональних показників імунного статусу (поглинальної активності нейтрофілів (ФЧ, ФІ, НСТ-тест), підвищення вмісту імуноглобулінів класу G, D)

Особливості імунітету при грибкових захворюваннях

Особливості протигрибкового імунітету залежать від морфологічних властивостей грибків (розміри клітин, форма), складності їх антигенного вмісту, мінливості залежно від умов існування, форми і стадії мікозу.

Більшість грибків відносяться до вільноживучих організмів і лише деякі з них здатні викликати захворювання. Більш того, для виникнення захворювання у людини, інфікованої грибами, необхідною умовою є наявність у нього імунодефіциту по поліморфноядерних лейкоцитах, Т-лімфоцитах, С3 компоненту комплементу. Функціональними дефектами лейкоцитів є їх нездатність утворювати псевдоподії (синдром «ледячих лейкоцитів»), нездатність формувати фаголізосоми (синдром Чедіака-Хігасі), порушення здатності до продукції активних форм кисню, що забезпечують переварювання мікроба. Дефіцит по С3 також веде до зниження активності фагоцитів. І, нарешті, найчастіше мікози у людини виникають при низькій продукції Т-лімфоцитів (Т-супресорів і Т-хелперів).

Формування імунітету пов'язують з відновленням функціональної активності поліморфно-ядерних лейкоцитів і посиленою продукцією Т-лімфоцитів.

Специфічні антитіла утворюються лише при деяких формах глибоких мікозів. Вважають, що вони не приймають участі в механізмах захисту, будучи свідками імунної перебудови організму.

Особливості імунітету при протозойних захворюваннях

Для збудників протозойних інфекцій характерна надзвичайна різноманітність антигенного складу. Особливості обумовлені внутрішньоклітинною локалізацією збудників, мінливістю їх поверхневих антигенів,

наявністю антигенів, загальних з антигенами клітин людини, імуносупресивними властивостями паразитів. До того ж більшість цих збудників мають досить складний механізм життєвого циклу, що ще більш утрудняє імунний захист. До цього слід додати ту обставину, що самі збудники наділені імуносупресорною дією, а також те, що при даних патологічних процесах реалізується виражений поліклональний мітогенний ефект, що виснажує захисні можливості імунної системи, не формуючи резистентності.

При протозойних захворюваннях можуть утворюватися IgM і IgG, але специфічність їх у край низька унаслідок їх утворення в результаті поліклональної активації В-лімфоцитів і антигенної мінливості паразитів.

Одужання настає при активації Т-лімфоцитів (Т-супресорів, Т-хелперів). Повноцінний постінфекційний імунітет формується дуже рідко.

Особливості імунітету при глистових інвазіях

Глистні інвазії (аскаридоз, трихінельоз) сприяють стимуляції синтезу IgE. На місці проникнення збудника утворюється інфільтрат, що складається з еозинофілів, базофілів і тучних клітин. В деяких випадках паразитам вдається уникнути розпізнавання завдяки шару перехресно-реагуючих антигенів з організмом господаря.

Індукція специфічних імунних реакцій при інфекціях може бути причиною формування імунопатологічних станів (алергічні, аутоімунні реакції і імунологічна недостатність).

Так, при раптовому вивільненні великих кількостей антигенів в результаті загибелі мікроорганізмів в сенсibilізованому організмі утворюються імунні комплекси, що викликають аутоімунні гломерулонефрити. Це ускладнює перебіг стрептококових, пневмококових та стафілококових інфекцій. Токсичні імунні комплекси можуть утворюватися і при персистуючих вірусних інфекціях. Особливо чітко це проявляється при гострому вірусному гепатиті А, коли загибель гепатоцитів проявляється типовими клінічними симптомами, що збігаються з початком імунної відповіді. Поява антитіл в надлишку антигену призводить до утворення токсичних імунних комплексів, а виникнення імунних комплексів в надлишку антитіл при руйнуванні інфікованих клітин призводить до елімінації збудника.

Більшість глистових інвазій супроводжується алергічними реакціями, найчастіше імунокомплексними (тип III) або клітинними (тип IV). Зустрічаються такі атопічні реакції (тип I) при аскаридозі, кропивниці та бронхіальній астмі.

Аутоімунні реакції часто супроводжують інфекційні захворювання. Класичним прикладом їх є ураження суглобів і ендокарду при ревматизмі, що викликається, як відомо, β -гемолітичним стрептококом. В їх реалізації беруть участь кілька механізмів: модифікація власних антигенів збудниками або їх токсинами, наявність перехресно-реагуючих антигенів між господарем і мікроорганізмом, інтеграція вірусної нуклеїнової кислоти в геном господаря, модифікація білків клітини-мішені білковими структурами вірусів, що впровадили в неї.

Імунологічна недостатність, особливо в Т-ланці, практично завжди супроводжує бактеріальні, вірусні, грибові та паразитарні захворювання. Ці стани можуть бути минучими або викликати серйозну патологію, проявлятися негайно або відстрочено, коли інфекція давно перенесена, супроводжуватися строкатою клінічною картиною (часті ГРЗ, грип) або протікати безсимптомно, висловлюючись в хронізації інфекційних процесів. При гострих, особливо вірусних, інфекціях можливо катастрофічне ослаблення імунної реактивності, при хронічних (малярія) відбувається більш уповільнене функціональне виснаження імунної системи.

Механізми уникання мікроорганізмів від імунної відповіді

Багато патогенних мікроорганізмів в процесі еволюції паразитизму придбали чинники стратегії, що дозволяють їм подолати дію захисних механізмів господаря.

Деякі мікроорганізми, ймовірно, для того, щоб відхилитися від небажаних контактів з фагоцитуючими клітинами, прикріплюються до поверхні зовнішніх слизових покривів тіла і заселяють їх. Так, поверхня слизового епітелію служить місцем перебування у людини гонококів, холерних вібріонів, збудників кашлюку, а також таких найпростіших як лямблії, трихомонади, і *Candida albicans* - представника патогенних грибів. Функцію захисту на слизових оболонках виконує секреторний IgA, який перешкоджає адгезії і розмноженню збудників шляхом блокади поверхневих антигенів. Проте деякі бактерії (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) секретують ферменти, які вибірково руйнують секреторний IgA.

Інші збудники, що поселились в тканинах господаря, намагаються уникнути поглинання фагоцитуючими клітинами. Так, полісахаридна капсула оберігає пневмококів від взаємодії з рецепторами фагоцитуючих

клітин, що утрудняє адгезію. Іноді в капсулі містяться речовини, які і у разі адгезії мікробів до фагоцитів ефективно інгібують фагоцитоз. Деякі бактерії секретують коагулазу, яка викликає утворення навколо бактерії захисного шару фібрину, або токсини, що вбивають фагоцити.

Захисні механізми господаря в таких випадках засновані на специфічності і різноманітності антитіл. Циркуючі в крові антитіла здатні нейтралізувати антифагоцитарні продукти бактерій та інші екзотоксини шляхом приєднання поблизу активного центру токсину і стереохімічного блокування його взаємодії з субстратом. У комплексі з антитілами токсин втрачає здібність до дифузії в тканинах і може стати об'єктом фагоцитозу. Зв'язуючись з поверхнею мікробів, антитіла не тільки не дозволяють їм уникнути фагоцитозу, але і полегшують (шляхом опсонізації) їх поглинання поліморфноядерними лейкоцитами і макрофагами.

Деякі збудники інфекційних захворювань намагаються уникнути дії імунної системи організму, пристосувавшись жити і розмножуватися усередині самих фагоцитів. В цьому випадку мікроби не тільки не уникають захоплення цими клітинами, але, проникнувши в організм, навіть спрямовуються до тканинних гістіоцитів або виділяють хемотактичні чинники, що привертають фагоцити. Не виключена можливість, що деякі з них, не чекаючи фагоцитозу, самі проникають в клітини типу макрофагів. Внутрішньоклітинне паразитування мікроорганізмів може здійснюватися різними способами. Деякі рикетсії, найпростіші (*Trypanosoma cruzi*) уникають загибелі, знаходячись не в травній вакуолі (фагосомі), а прямо в цитоплазмі інфікованої клітини. Цей спосіб заснований на тому, що лізосоми не здатні спорожнити свій вміст від паразита, не відокремленого мембраною від клітинних структур, що привело б до пошкодження і загибелі самої клітини.

Деякі мікроби (мікобактерії, хламідії, токсоплазми) інгібують злиття фагосом, в яких вони знаходяться, з лізосомами. Інші пристосовуються до бактерицидних речовин і протеолітичних ферментів лізосом. Мікобактерії мають оболонку, резистентну до лізосомальних ферментів, а також продукують ряд ферментів, нейтралізуючих реактивні кисневі радикали фагоцитів. Лейшманії секретують протеази, що інактивують лізосомальні ферменти. Деякі бактерії продукують екзотоксини, що отримали назву лейкоцидини, які викликають дезінтеграцію лізосом усередині макрофагів, що веде до руйнування клітинної органели і до загибелі клітин.

Багато з внутрішньоклітинно паразитуючих бактерій, найпростіших і вірусів усередині макрофагів по-різному інтерферують з складною системою внутрішньоклітинної трансдукції сигналів. Викликане ними порушення взаємозв'язків між протеїнкіназами, фосфоліпазами та іншими молекулами внутріклітинних вторинних месенджерів приводить до інактивації макрофагів. При цьому знижується переробка (процесінг) захоплених антигенів, експресія антигенів гістосумісності МНС II, презентація антигену, продукція цитокінів, страждають і захисні функції макрофагів.

У людей, інфікованих плазмодіями або трипаносомами, а також мікобактеріями, було описано появу “супресивних” макрофагів, що секретують цитокін, який інгібував і секрецію IL-2, і експресію рецепторів до IL-2 на Т-лімфоцитах. Існування мікробів в клітинах типу макрофагів, як правило, приводить до розвитку поліморфних захворювань, часто з гострою стадією, але з характерним тривалим персистуванням збудника, з чергуванням періодів відносного благополуччя і загострень. Так захворювання, що викликаються мікобактеріями (туберкульоз, проказа), характеризуються дуже високим ступенем інфікованості і низькою частотою розвитку у інфікованих клінічно вираженого захворювання. Тоді як інфіковані *Mycobacterium tuberculosis* складають одну третину всього населення земної кулі, хвороба розвивається лише у незначного числа з них.

У деяких осіб хвороба розвивається відразу ж після інфікування, тоді як у інших вона може зберігатися в субклінічному стані персистування впродовж багатьох років і навіть десятиліть їх життя до моменту її клінічного прояву. Проте паразити, нечутливі до мікробицидних чинників макрофагів (або ті, що поселилися в яких-небудь інших клітинах), далеко не завжди мають стійкість до активніших фагоцитів - полінуклеарів (у нейтрофілах можуть тривало зберігатися і розмножуватися тільки менінгококи і гонококи, але і це є суперечливим). Мікробу, що знаходиться усередині живої клітини, поліморфноядерні лейкоцити безпечні: на власну клітину, покриту непошкодженою оболонкою, вони не діють. Але після руйнування клітини-господаря навколо неї скупчуються нейтрофіли і активно фагоцитують збудника. Для внутрішньоклітинних паразитів безпечні не тільки фагоцити, але і гуморальні чинники захисту організму: специфічні антитіла не проникають в заражену клітину. Для лікарської практики особливо важливо, що таким мікробам не загрожують і деякі лікарські речовини, зокрема антибіотики. І хоча деякі з них

все ж таки можуть проходити крізь клітинні мембрани, радикальна терапія інфекцій, що викликаються внутрішньоклітинними паразитами, залишається важким завданням.

З імунологічної точки зору вірусні інфекції відрізняються від інших (протозойних, бактерійних) тим, що генетична інформація вірусу тісно зв'язується з геномом інвазованої клітини. Віруси не мають власних механізмів для синтезу білків і реплікації і використовують для цього відповідні механізми клітини господаря. Тому з погляду існування виду вірусу вигідна тривала його персистенція в організмі господаря. Багато вірусів захищено від дії імунологічних механізмів у випадках, коли вони розмножуються в недоступній для лімфоцитів тканині. Такі віруси взагалі не індукують імунну відповідь. Це так звані повільні віруси, що розвиваються в мозку, і викликають інфекції з дуже тривалим інкубаційним періодом. При обумовлених цими вірусами інфекціях (скрепі) імунітет не виникає зовсім: не виявлено ні антитіл, ні клітинного імунітету. Ці віруси не чутливі і до інтерферону. Віруси, що розмножуються в ороговілому епідермісі, також не піддаються тиску механізмів імунного захисту, оскільки лімфоцити і антитіла не можуть туди проникати.

“Латентні” віруси здатні тривало (роками і десятиліттями) зберігатися в організмі, залишаючись усередині клітин і не виходячи за їх межі (наприклад, герпес симплекс, вірус Епштейна-Бара). При таких інфекціях, як і при внутрішньоклітинному паразитуванні бактерій, протягом десятків років чергуються періоди латентності без явних проявів і повторні запалення, що викликають клінічні симптоми. Дуже часто віруси безпосередньо впливають на здійснення механізмів імунного захисту. Так, геном аденовірусів кодує білок, що перешкоджає транскрипції і трансляції молекул МНС I, які відіграють істотну роль у противірусній імунній відповіді. Інший продукт гена аденовірусу може зв'язуватися безпосередньо з МНС I в клітинах і перешкоджати їх експресії на клітинних мембранах. Це приводить, відповідно, до зниження експресії молекул МНС I на поверхні клітин і оберігає інфіковані клітини від атаки цитотоксичними Т-лімфоцитами. Герпес-віруси теж здатні знижувати експресію антигенів МНС I і II класів, а також адгезійних молекул ICAM-1 і LFA-3, що беруть участь в первинному заякорюванні імунокомпетентних клітин з іншими (антиген-представленими клітинами, інфікованими клітинами). Риновіруси зв'язуються з ICAM-1 на епітеліальних клітинах, використовуючи ці адгезійні молекули як власні рецептори.

А цитомегаловірус людини стимулює створення макрофагами цитокінів, а вони - гемаглютинін, за допомогою якого вірус прикріплюється до клітини, і нейрамінідазу, що звільняє новоутворені вірусні частинки від поверхневих сіалових кислот зараженої клітини. Поступові зміни антигенних властивостей гемаглютиніну відбуваються в результаті точкових мутацій вірусного генома (антигенний дрейф), тоді як значні зміни виникають в результаті обміну генетичним матеріалом з іншими вірусами інших господарів (антигенний шифт). Коли антигенна специфічність гемаглютиніну змінюється настільки, що придбаний в минулу епідемію імунітет стане неефективним, починається нова епідемія грипу. Деякі віруси в ході антигенних варіацій утворюють набір квазівидів з білками мутантів, які не пізнаються цитотоксичними лімфоцитами, або взагалі не транспортуються з цитозоля в позаклітинний простір.

Такі паразити як найпростіші і гельмінти також виробили в процесі еволюції вельми складні способи захисту від численних механізмів імунітету. Серед них дуже поширена зміна антигенного складу паразита в процесі онтогенезу. Яйця, личинки і дорослі особини ряду гельмінтів представляють значні антигенні відмінності і це вигідно паразитові, оскільки з переходом до нової стадії його розвитку якийсь час не спрацьовує механізм специфічного захисту, що існує в організмі господаря, необхідно його перебудовувати і доповнювати. Наприклад, в зовнішньому шарі покривів дорослих паразитів не залишиться антигенів, що розпізнаються антитілами, специфічними по відношенню до попередніх стадій розвитку паразита.

Антигенні варіації використовують для уникнення згубної дії антитіл *Trypanosoma brucei* і деякі види *Plasmodium*. Велике значення мають процеси мімікрії - покриття поверхні паразита антигенами господаря. Наприклад, дорослі шистосоми мають рецептори для Fc-фрагмента імуноглобулінів господаря. Навіть специфічний IgE нешкідливий для такого паразита, оскільки Fc-фрагмент, через який до нього приєднуються еозинофіли, виявляється зайнятий. Більш того, шистосоми можуть швидко викликати відділення Fab-фрагментів від Fc-фрагмента, причому Fab-фрагменти, що відокремилися, надають сильну супресивну дію, зокрема пригнічують залежну від IgE цитотоксичність макрофагів по відношенню до шистосом *in vitro*. Фрагмент Fc залишається прикріпленим до паразита, продовжуючи сприяти мімікрії. Окрім імуноглобулінів паразити здатні сорбувати на своїй мембрані інші антигени господаря: гліколіпіди і глікопротеїни еритроцитів, молекули МНС, що також сприяє маскуванню паразита і порушує ефективну дію механізмів імунітету.

Паразитуючі внутрішньоклітинні найпростіші, також як і бактерії, блокують нормальні механізми знищення таких мікробів макрофагами. *Toxoplasma gondii*, наприклад, пригнічує злиття фагосом з лізосомами, якимсь способом “вибудувавши” уздовж мембрани фагосоми мітохондрії клітки-господаря. *Trypanosoma cruzi* вивільняється з фагосоми в цитоплазму, а *Leishmania* оточені електронощільним матеріалом, який, мабуть, захищає їх від “дихального вибуху”. Макрофаги проте можуть знищувати цих паразитів, якщо будуть активовані лімфокінами (IFN), які продукують Т-лімфоцити. Більшість паразитарних інфекцій (втім, як і багато інших) супроводжуються імунодепресією. Деякі гельмінти здібні до поліклональної активації В-лімфоцитів, продукуючих IgE, що дає перевагу паразитові і відповідно ослабляє імунітет господаря: високі концентрації неспецифічного IgE, зв'язуючись з тучними клітинами, можуть витіснити специфічні для паразита молекули IgE і тим самим понизити можливість активації тучних клітин специфічним антигеном. Інші виділяють чинники, які можуть викликати зрушення співвідношення Th1/Th2 клітин-хелперів в напрямі, сприятливому для виживання збудника. Крайнім випадком вторгнення паразитів у функціонування імунної системи є використання деякими з них (головним чином трипаносоматидами) імуnoreгуляторних білків господаря - цитокінів - як власних ростових чинників.

Паразитичними організмами обрані стратегії протидії імунній системі господаря не менш численні, складні і дотепні, ніж власне механізми захисту від них. Саме ці стратегії і дозволяють інфекційним агентам не тільки виживати, але деколи і процвітати в організмі.

Особливості імунного статусу при аутоімунних захворюваннях

При аутоімунних захворюваннях для оцінки особливостей імунограми слід враховувати типи імунної реакції. Для практичного лікаря цінність аналізу полягає в тому, щоб розібратися в типі порушення імунітету і призначити відповідну терапію. Навіть при наявності клінічних протоколів слід підбирати терапію за типами імунної відповіді у конкретного хворого. Так, за переважанням типів імунної відповіді більшість аутоімунних захворювань можна поділити на такі групи (табл. 41).

Таблиця 41

Типи імунної відповіді в залежності від
аутоімунних захворювань

Переважає Th1>Th2	Тільки активація Th2	Переважає Th2>Th1
Ревматоїдний артрит	Синдром Чарга–Строса	Системний червоний вовчак
Лайм – артрит		Системний червоний вовчак
Реактивні артрити		Ювенільний хронічний артрит
Гранулематоз Вегенера		Системна склеродермія
Гігантсклітинний артеріїт		Синдром Шегрена
		Остеопороз

Враховуючи класифікацію імунологічних типів пошкодження тканин (по Gell and Coombs) слід зазначити, що для аутоімунних захворювань характерно протікання запалення по цитотоксичному або імунокомплексному типу.

Найчастіше при аутоімунному процесі можна виявити такі порушення в імунному статусі:

- при розвитку аутоімунного процесу відбувається вироблення ауто-антитіл і формування великої кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та/або активація лімфоцитів (сенсibiliзованих до антигенів власних тканин). Шкідлива дія ЦІК обумовлена їх фіксацією на тканинах з локальною активацією фагоцитозу, активацією системи комплементу або прямою пошкоджуючою дією лімфоцитів;

- спільними ознаками наявності аутоімунного процесу можуть слугувати: лімфо-моноцитоз, підвищення вмісту лімфоцитів, підвищений вміст білків системи комплементу (СН50), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК, особливо дрібного розміру), імуноглобулінів класу G, M, підвищення поглинальної активності нейтрофілів (ФЧ, ФІ) - переважно при цитотоксичному типі аутоімунних реакцій;

- при імунокомплексному типі пошкодження відбувається запуск неспецифічних факторів захисту (системи комплементу), тому в імунному статусі характерні зниження вмісту ЦІК і низький показник гемолітичної активності комплементу (СН50);

- слід зауважити, що при гострому процесі спостерігається зниження кількісних показників, тому що йде фіксація ЦІК або витрата білків комплементу, а при стиханні гостроти процесу рівні показників значно підвищуються. Таким чином, знижені показники ЦІК ще не гарантують відсутності аутоімунного захворювання;

- що стосується специфічної імунодіагностики аутоімунних захворювань (виявлення специфічних антитіл, визначення інтерлейкінів, ФНП- α), то це дозволяє виявити сенсibiliзацію (готовність) організму до аутоімунного процесу і наявність самого процесу, але не відповідає на питання, на якій стадії є захворювання і яка активність процесу.

Як приклад дисфункції імунної системи при наявності аутоімунного захворювання наведемо історію хвороби хворої О., 47 років, яка страждає на ревматоїдний артрит, з поразкою міжфалангових, п'ясно-фалангових суглобів кистей і плюсне-фалангових суглобів стоп, серопозитивний (РФ +), важкий перебіг, загострення середньої тяжкості. Дисфункція імунної системи за гранулоцитарним типом, кількісна Т-клітинна недостатність. Високий вміст С-реактивного білка, підвищений вміст РФ.

Висновок імунограми. Знижено вміст гемоглобіну, еритроцитів, висока ШОЕ, абсолютна лейкопенія. Висока поглинальна активність нейтрофілів (ФІ, ФЧ), знижений функціональний резерв окислювально-відновного потенціалу (НСТ рез.). Високий вміст С-реактивного білка, підвищений вміст РФ. У хворої виявлений високий вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобулінів класів G і A. Знижений абсолютний зміст Т-лімфоцитів (СДЗ) та їх активність (РБТЛ) (табл. 42).

Діагноз: ревматоїдний артрит, з ураженням суглобів міжфалангових, п'ясно-фалангових суглобів кистей та плюсне-фалангових суглобів стоп, серопозитивний (РФ+), тяжкий перебіг, загострення середньої тяжкості. Дисфункція імунної системи по гранулоцитарному типу, кількісна Т-клітинна недостатність.

Висновок: анемія, лейкопенія, ознаки гострого запального процесу з підвищеним вмістом БОФ, ЦВК, дисімуноглобулінемії, дисрегуляцією нейтрофільної ланки, кількісної Т-клітинної недостатності, виключити наявність аутоімунних захворювань, об'ємних процесів, вірусне інфікування (HIV, HCV).

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворої О., 47 років, їй для етіотропної терапії та імунологічної корекції клінічних проявів ревматоїдного артриту, що має важкий перебіг, призначена наступна схема терапії:

1) ритуксімаб (МабТера) 500 мг 1 раз в 2 тижні в/в крапельно, протягом 6 тижнів; початкова швидкість інфузії при першому введенні 50 мг/год. з поступовим збільшенням на 50 мг/год. кожні 30 хв. (максимальна швидкість 400 мг/год. Інтервал між повторними курсами - 12 місяців.

Контроль формених елементів крові не рідше 1 рази на місяць, концентрації СРБ, РФ, імунограми не рідше 4 рази на рік.

Таблиця 42

Імунограма хворої О., 47 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		107		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,2		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		170		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		69		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		3,1		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
63	5	58	3	1	7	26	0	0
1950	160	1800	100	30	220	810	0	0
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од CI)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од CI)
Т- лімф.	%	52	50 – 80	Ig G			23,66	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	420	1000-2200					
Т- хелп.	%	29	33-46	Ig M			1,06	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	230	309-1571					
Т- супрес.	%	20	17-30	Ig A			5,38	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	162	282-999					
ІРІ	CD–4/CD– 8	1,45	1,4-2,0	ЦІК			104	30 – 50 Од. опт. щільн.
НК-клі- тини CD-16	%	23	12 – 23	Поглиняльна активність		ФЧ	91	60 – 80%
	Абс. число	186	72-543			ФІ	5,04	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	16	17-31	НСТ -тест		спон.	3	до 10%
	Абс. число	129	109-532			Інд.	14	-
РБТЛ	спон.	3	до 10%	Комплемент		рез.	11	р16%
	інд.	35	50-70%			СН-50	42	30 – 60 гем. Од/мл
СРБ		96	<6 мг/л					
РФ		120	<12 МО/л					
АСЛ-О		-	<200 МО/л					

Динаміка лейко- та імунограм при інфекційних захворюваннях

Під час розвитку імунопатологічних станів одночасно відбуваються специфічні і неспецифічні зміни імунної реактивності, причому другі в кількісному плані завжди переважають і розвиваються у ряді випадків більш прискорено. Особливо демонстративно це відбувається при розвитку запалення.

Запальний процес має характерні клінічні етапи, що супроводжуються виразними зрушеннями на імунограмі: а) інкубаційний період; б) стадія продрому; в) поява і розвиток клінічної картини захворювання; г) максимальний розвиток процесу; д) криза захворювання; е) закінчення клінічних проявів хвороби; ж) реконвалесценцію; з) одужання або перехід захворювання в хронічний перебіг (де потрібно розділити фази ремісії і загострення процесу).

Аналіз змін в динаміці стадій запального процесу для ряду показників імунограми показує наявність або відсутність в імунограмі зрушень показників, характерних для відповідної стадії запального процесу, може бути основою для прогнозування перебігу захворювання і корекції лікувальних заходів. Вивчення динаміки основних показників імунограми при гострому запальному процесі (Лебедев К.А., 1996) показало, що в нормі показники імунограми, - це прямі горизонтальні лінії. При запаленні лінії набувають хвилястий вигляд.

У інкубаційному періоді зміни імуногемограми мінімальні, лише в кінці періоду падає відсоток Т-клітин.

У стадії продрому відбувається помірне зменшення відсотка еозинофілів, зниження відносної і абсолютної кількості базофілів, відсотка Т-клітин і збільшення рівня нульових лімфоцитів.

Стадія розгорненої клінічної картини характеризується максимальними значеннями лейкоцитозу, збільшенням рівня моноцитів, в середині стадії або ближче до кінця відсоток нейтрофілів нормалізується або знижується за рахунок збільшення відносного числа лімфоцитів. Зрушення формули вліво залишається тим самим або збільшується за рахунок появи юних форм, що і є свідомством активації імунної системи. У разі наростання інтоксикації знижується фагоцитарна активність нейтрофілів.

Вкрай несприятливою ознакою є подальше зниження кількості Т-клітин і нуклеарів. Також прогностично несприятливим є посилення зрушення лейкоцитарної формули вліво, збільшення кількості юних форм нейтрофілів з продовженням зростання лейкопенії, з підвищенням вмісту Т-супресорів відносно до Т-хелперів, при зниженні фагоцитарної активності нейтрофілів. Подібні стани виникають при високій патогенності причинного збудника.

В таблиці 43 представлена динаміка змін показників імунограми в перші три доби розвитку гострої пневмонії бактерійного походження в порівнянні з імунограмою тієї ж пацієнтки через 2 міс. після закінчення захворювання.

Таблиця 43

Динаміка показників імунограми в період розвитку пневмонії
бактерійного походження

Жінка 42 роки	Лейк.	Б	Е	М	Ю	П	С	Лімф.	Т-л	В-л	0-кл.	Тх	Тс	Фз	Фа	ІН	ШОЕ
1-а доба	7,9	0	0	3	0	4	69	24	50	9	41	48	2	31	35	1,8	10
2-а доба	11,0	0	0	2	0	6	76	16	54	6	40	50	4	38	29	0,9	9
3-а доба	12,2	0	0	3	0	9	70	18	49	8	43	45	4	21	27	1,0	11
5-а доба	14,0	0	0	9	0	7	60	24	58	5	37	45	13	9	15	1,6	20
7-а доба	8,9	0	3	12	1	8	45	31	60	10	30	48	12	12	35	1,9	35
13 доба	6,1	0	2	5	0	3	60	30	70	12	28	50	20	30	20	2,7	26
Через 2 міс.	6,5	0	4	3	0	3	66	24	69	10	21	58	11	40	21	3,0	8

Примітка: ІН - індекс навантаження (пояснення див. у тексті).

У стадії кризи захворювання з подальшим одужанням спостерігається нормалізація вмісту еозинофілів, збільшення відсотка В-клітин, зростання рівня Т-супресорів відносно до Т-хелперів з відновлення пониженої кількості Т-клітин і нормалізація нуклеарів. У загальному аналізі крові спостерігається зниження загального числа лейкоцитів з нормалізацією зрушення ядерної формули нейтрофілів із зменшення юних форм на фоні збереження високого відносного вмісту лімфоцитів. Сприятливий перебіг відновного періоду ілюструється імунограмою на 7-у добу розвитку пневмонії (табл. 39).

Стадія переходу процесу в млявий підгострий перебіг супроводжується зниженням рівня еозинофілів. Одночасно спостерігається тривала відсутність відновлення кількості Т-лімфоцитів і кілерів, тенденція до збільшення числа моноцитів при лімфопенії, стійке зрушення вліво при омолоджуванні незрілих форм нейтрофілів, низька активність фагоцитозу нейтрофілів при високій або пониженій адгезивній активності цих клітин. В таблиці 44 представлена імунограма, що характеризує затяжний перебіг пневмонії на фоні цукрового діабету. Хвора знаходилася в ОРІТ з приводу діабетичної коми. На 8-у добу у неї розвинулася двостороння пневмонія. На фоні антибіотикотерапії через 10 діб відмічено поліпшення, підтверджене динамікою імунограми. Проте ще через 3 доби на імунограмі пацієнтки відмічені несприятливі тенденції в розвитку завершальної стадії процесу. Клінічне одужання хворої затягнулося на 15 діб.

Таблиця 44

Імунограма, що характеризує затяжний перебіг
пневмонії на фоні цукрового діабету
(Лебедев К.А., 1996)

Жінка 58 роки	Лейк.	Б	Е	М	П	С	Лімф.	Т-л	В-л	0-кл.	Тх	Тс	Фз	Фа	ІН	ШОЕ
8-а доба	8,1	0	0	4	4	74	18	53	8	39	47	6	41	20	1,2	12
18-а доба	9,2	0	3	15	3	61	18	43	10	47	42	1	12	30	0,9	18
21-а доба	6,3	0	1	17	3	54	25	47	11	42	42	5	15	31	3,9	40

Стадія реконвалесценції настає при закінченні одужання. Провідним критерієм незавершеності процесу є зниження кількості Т-клітин і підвищений вміст нульових лімфоцитів. Підтвердженням реконвалесценції є збільшення змісту В-клітин.

Якщо на даній стадії перевести пацієнта на звичайний повний режим навантаження, відмінити всі лікувальні заходи, то може виникнути або нове загострення захворювання з клінічними симптомами, або, що значно частіше, буде сформований хронічний процес на фоні різної по тривалості ремісії захворювання. Завданням клініциста на цьому етапі захворювання є диференціація повного одужання і переходу захворювання в стадію реконвалесценції (при зникненні у пацієнта клінічних проявів захворювання). Аналіз імунограми, особливо знятої в динаміці процесу, допоможе лікареві виявити час закінчення запального процесу, що дозволить визначити терміни припинення лікувальних заходів.

Хронічний запальний процес у фазі ремісії характеризується істотним зниженням імунологічної регуляції, високою лабільністю імунограми, часто з виходженням її параметрів за межі нормальних значень.

Показником імунограми, що вказує на наявність клінічної ремісії хронічного процесу, є істотно понижений в порівнянні з нормою здорової людини індекс навантаження (ІН). Індексом навантаження (ІН) є співвідношення Е-РОЛ/Е-РОН в серії тестів навантажень, наприклад після 30 хв. інкубації лімфоцитів при 37°C або після інкубації з теофіліном. Для дорослих людей середнього віку значення ІН, менші 2. Наявність зрушення ІН як без клінічних проявів, так і в їх присутності указує на факт високосинхронізованої активної роботи імунної системи без урахування місця прикладання цієї роботи. Тому зниження ІН можна виявити при будь-якому хронічному або незавершеному гострому процесі.

Наприклад, понижений ІН може в рівній мірі указувати на наявність і продовження хронічного холециститу і тонзиліту, якщо вони були в анамнезі у даного пацієнта. Проте при відновленні у пацієнта на фоні клінічного здоров'я ІН до норми можна з великою часткою упевненості говорити про припинення у нього всіх хронічних запальних процесів.

В таблиці 45 приведена імунограма пацієнтки з хронічним тонзилітом, обтяженим частими ОРЗ (більше 6 захворювань в рік), отримана через 36 днів після закінчення чергової ангіни та на тлі повного клінічного здоров'я. Дана імунограма характеризується пониженим значенням ІН, що вказує на наявність у жінки хронічного процесу, що протікає у стадії ремісії, не зважаючи на картину клінічного здоров'я. У імунограмі можна відзначити високий рівень Т-супресорів, майже рівний відсотку Т-хелперів, що у здорових людей зустрічається у край рідко.

Таблиця 45

Імунограма пацієнтки з хронічним тонзилітом, обтяженим частими ОРЗ (більше 6 захворювань в рік), отримана через 36 днів після закінчення чергової ангіни та після 2 років профілактики на фоні повного клінічного здоров'я (Лебедев К.А., 1996)

Жінка 32 роки	Лейк.	Б	Е	М	П	С	Лімф.	Т-л	В-л	0-кл.	Тх	Тс	Фз	Фа	ІН	ШОЕ
Ремісія	4,2	1	2	3	1	69	24	76	10	14	40	36	36	-	1,2	7
Через 2 роки	5,1	0	1	2	0	70	27	68	14	18	50	18	30	22	3,2	10

При хронічному запальному процесі у фазі загострення спостерігається певна закономірність. Переважна більшість зрушень показників імунограми в цьому випадку подібна до зрушень, що виявляються при гострому запальному процесі, хоча найчастіше вони виражені менш різко. При слабкому запаленні виразність імунодефіцитності знижується, при значному - підвищується. Дуже високі значення імунних показників є несприятливим прогнозом.

При слабкому загостренні хронічного процесу ІН залишається на тому ж рівні, на якому і підтримується протягом всього загострення. Якщо ж загострення достатньо інтенсивне, ІН підвищується до значень, характерних для норми, або навіть перевищує рівень, що зазвичай є у здорових людей. Дуже високі цифри ІН - ознака несприятлива, що свідчить про важкий перебіг процесу загострення на фоні пониженої опірності організму. Зміни імунограми при хронічному процесі у фазу

загострення представлені в табл. 46. Перша імунограма знята у пацієнтки в розпал важкого загострення хронічного обструктивного захворювання легенів, друга – після лікування, при виписці її з клініки в задовільному випадку.

Таблиця 46

Зміни імунограми при хронічному процесі у фазі загострення
(Лебедев К.А., 1996)

Жінка 67 років	Лейк.	Б	Е	М	Ю	П	С	Лімф.	Т-л	В-л	0-кл.	Тх	Тс	Фз	Фа	ІН	ШОЕ
ХОЗЛ																	
загост- рення	9,5	0	3	8	1	4	49	35	55	9	36	30	25	14	30	3,2	27
При ви- писці з клініки	6,7	1	3	4	0	1	68	23	60	20	20	50	10	41	33	1,6	16

Примітка: ІН - індекс навантаження (пояснення див. у тексті).

При загостренні хронічного запального процесу не спостерігається зниження кількості еозинофілів в крові на початку загострення і нормалізація показника в кінці, що пояснюється частою присутністю при хронічному процесі алергічного компоненту. При загостренні хронічного процесу частіше і більш стійко зростає ШОЕ, ніж при гострому процесі. При загостренні хронічного процесу зростання рівня В-лімфоцитів відмічається на більш ранніх етапах і досягає набагато вищих значень, ніж при гострому процесі.

Класифікація імунограм при інфекційному запаленні

К.А. Лебедевим і С.Д. Понякіною [31] приводиться класифікація імунограм і гемограм при запаленні.

1. Нейтрофільний і лімфоцитарний тип - це класичний тип з вираженою нейтрофільною і лімфоцитарною фазами. Він найчастіше зустрічається при гнійно-септичних захворюваннях (рожа, мікробна пневмонія та ін.).

2. Нейтрофільний тип - на початку розгорненої клінічної картини спостерігається максимально розширена в часі нейтрофільна фаза, яка переходить в лімфоцитарну, невиражену і лише на етапі одужання.

3. Лімфоцитарний тип. В даному випадку нейтрофільна фаза скорочена до мінімуму, вона слабо виражена, виявляється в продромі,

основний час займає лімфоцитарна фаза. Вказана фаза характерна для ряду вірусних інфекцій, пригноблюючих нейтрофільний паросток крові (кір, грип). При цьому існує декілька варіантів зрушень показників гемограми.

Еозінофілія частіше виявляється на ранніх етапах хвороби, характеризує наявність в патогенезі хвороби алергії, супроводжує посилення продукції IgE, як, наприклад, при туберкульозі і шистоматозі.

Моноцитоз - тривале виражене підвищення числа моноцитів, що захоплює основний період захворювання. Характерний для патологічних процесів з вираженою продуктивною фазою за наявності гіперчутливості до туберкульозної палички та ін.

Моноцитопенія характерна для процесів з невираженою продуктивною фазою запалення, як при стрептококовій ангіні.

Плазмоцитоз виражається з появою в гемограмі значного числа плазматичних клітин. Зазвичай цей феномен спостерігається при гострих запальних захворюваннях з подразненням лімфоїдної системи, наприклад, при корі.

Різке збільшення ШОЕ. Співвідношення T_x/T_c , рівне або менше 1 (при підвищеній кількості Т-супресорів). Протягом ряду запальних процесів число Т-супресорів збільшується до цифр, що перевищують кількість Т-хелперів (наприклад, кір). При подібних захворюваннях зниження співвідношення T_x/T_c до значень, менших 1, вельми часта ознака, яка в основному не корелює з тяжкістю процесу, і лише дуже різке зниження даного співвідношення може свідчити про тяжкість захворювання (порівняйте з динамікою даного співвідношення при класичному перебігу запалення, коли будь-яке зниження співвідношення T_x/T_c до цифр, менших 1, свідчить про важкий перебіг процесу).

Співвідношення T_x/T_c , більше максимального значення норми (понад 5). Є ряд патологій, при яких на відміну від класичної динаміки імунограми протягом всього запального процесу є підвищене співвідношення T_x/T_c за рахунок зменшення числа Т-супресорів. Це найбільш характерна особливість для ряду автоімунних захворювань, наприклад саркоїдозу.

Збільшення вмісту імуноглобулінів. Деякі запальні захворювання характеризуються істотним підвищенням в крові рівня сумарних імуноглобулінів або їх окремих субкласів. Прикладом такого захворювання може служити вірусний гепатит.

Слабка реакція імунограми на запальний процес. В імунограмі, що слабо реагує на запальний процес, зрушення показників класичного аналізу крові практично відсутні, і лише ряд знов введених в лейкограму

параметрів вказує на процес, що відбувається. Це, в першу чергу, зниження відносної кількості Т-лімфоцитів, підвищення рівня нульових кліток, зниження ІН. Імунограми, що характеризуються подібними зрушеннями, зустрічаються при захворюваннях всіх типів, коли є "стертий" їх перебіг.

Особливості імунограми при деяких запальних хворобах

При виділенні у хворих синьо-гнійної палички, протей, епідермального стафілокока відмічається, в основному, при зниженні рівня В-клітин, Т-клітин і регуляторних субпопуляцій останніх. При висіванні кишкової палички, золотистого стафілококу окрім дефіциту В-клітин патогномічною виявилася гіперпродукція імуноглобулінів класів М і G. Приведені дані обґрунтовують припущення, що виражений дефіцит основних ланок імунної системи сприяє розмноженню у вогнищі інфекції патогенних збудників, тоді як благополучніший стан імунної реактивності у пацієнта обумовлює накопичення непатогенної мікрофлори.

Така ж закономірність простежувалася і у жінок з гострими запальними захворюваннями придатків матки. При виділенні умовнопатогенної мікрофлори ведучим з'явилося зниження функціональної активності і кількості Т-лімфоцитів, надмірний вміст лізоциму. Поєднання умовнопатогенної флори з гонококом супроводжувалося надлишком лізоциму, придушенням реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) і активацією поглинальної функції нейтрофілів. Нарешті, умовнопатогенні збудники і кампілобактерії зумовили інгібіцію РБТЛ, зменшення рівня Т-клітин і гіперпродукцію IgM.

При холециститі характер імунних порушень принципово інший. Він виражається гіперпродукцією імуноглобулінів основних класів і дефіцитом кількості Т-клітин, у міру обтяження процесу ступінь пошкоджень також зростає.

При неспецифічному цервіциті, який є іншим прикладом неспецифічної інфекції, у хворих відмічається зниження рівня Т-клітин, В-лімфоцитів і надмірна продукція IgA мінімального першого ступеня, тобто в наявності дисбаланс імунної системи. Гнійна інфекція м'яких тканин обумовлює переважну зміну інших маркерних показників - РБТЛ (ФГА); патологічний процес супресує функціональну активність Т-клітин, збільшує вміст В-лімфоцитів і пригнічує кількість Т-хелперів.

При пієлонефриті калькульозний і некалькульозний його варіанти обумовлюють принципово іншу форму імунних розладів. Так, в першому випадку зміни стосуються Т- і фагоцитарної ланки, при другому - Т- і В-імунних механізмів.

Специфічна інфекція - вірусний гепатит А приводить до диференційованої реакції з боку імунної системи залежно від тяжкості захворювання і наявності або відсутності гастродуоденіту. При атиповій безжовтяничній і легкій формі в спектрі дії патологічного процесу значаться Т-клітини, їх регуляторні субпопуляції і В-лімфоцити, при середньоважкій і важкій - ті ж клітини і натуральні кілери.

При кампілобактерному дисбіозі спостерігається стимуляція В-клітин і падіння вмісту Т-супресорів і Т-хелперів. Важко сказати, що є первинним. Або формування певних імунних розладів обумовлює розвиток дисбіозу, або дисбіоз визначає характер імунних порушень.

При носійстві патогенних стафілококів на слизовій оболонці носа ведучим виявився дефіцит концентрації IgG, загальних лімфоцитів і Т-клітин 2-го ступеня. У пацієнтів з апендектомією формула міняється, відображаючи зниження продукції IgG, надмірну кількість IgM і дефіцит загальних лімфоцитів.

Імунні зміни у дітей, які часто хворіють. При дослідженні клітинних і гуморальних параметрів імунітету у дітей, що часто хворіють, виявляються досить однотипні відхилення від нормальних значень. В основному відмічається падіння вмісту загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів, зменшення концентрації секреторного IgA, низька активність лізоциму в носовому секреті, зниження інтерферонпродукуючої здатності лейкоцитів. Проте залежно від наявності супутньої патології виявляються певні особливості імунних розладів при аналізі їх формули.

Так, у дітей, які часто хворіють, без супутньої патології і з алергією переважно страждає клітинна ланка імунітету, що виражається, в зниженні кількості Т-хелперів, активних Т-клітин і Т-супресорів. У дітей з хворобами ЛОР-органів і тубінфікованих формується дисбаланс Т-ланки імунітету, оскільки одночасно відмічається падіння кількості Т-хелперів і активних Т-лімфоцитів і збільшення рівня Т-супресорів.

При поєднанні захворювання ЛОР-органів і алергії відбувається зниження числа Т-хелперів, Т-активних лімфоцитів і гіперпродукція IgM. Нарешті, у дітей з надмірною масою тіла формула імунних порушень міняється принципово: зменшується кількість загальних Т-кліток і IgA.

ПРИРОДЖЕНА ІМУННА НЕДОСТАТНІСТЬ

Стійкість до інфекцій обумовлена захисними механізмами організму. Перша лінія захисту представлена механічними бар'єрами шкіри і слизових оболонок. Бар'єрну функцію слизових оболонок доповнює функціонування миготливого епітелію, захисні властивості слизу, лізоциму, лактоферину та інтерферонів. У видаленні мікробів, що проникли через шкіру і слизові оболонки, беруть участь комплемент, нейтрофіли і макрофаги, які є другою лінією захисту організму від чужорідного. Проте, головну роль у стійкості до інфекції приймають участь антитіла, Т і В-лімфоцити. Тому природжені дефекти структури і функції лімфоцитів найбільш часто приводять до виникнення первинних імунодефіцитів.

Хоча первинні імунодефіцити зустрічаються рідко але виявлення їх повинно проводитися інтенсивно, тому що такі діти можуть бути осередками розповсюдження найрізноманітніших збудників на фоні пригнічення функції імунної системи.

Первинні імунодефіцити – це порушення в імунній системі, з якими людина народжується. Найчастіше вони виявляються у перші місяці життя, в деяких випадках перші прояви виникають у підлітковому віці, або, ще рідше, у дорослих людей. Хворі з важкими первинними імунодефіцитами помирають, як правило, у дитячому віці. При помірних і легких клінічних проявах первинних імунодефіцитів хворі можуть досягати дорослого віку. Разом з тим, практично у всіх випадках первинного імунодефіциту прогноз несприятливий.

Таким чином, ***первинні імунодефіцити*** – це порушення, пов'язані з генетичними дефектами в розвитку імунної системи, які рано чи пізно призводять до тих або інших клінічних проявів. Первинний імунодефіцит може бути викликаний ушкодженнями адаптивної імунної системи - Т-і В-клітин, а також вродженого імунітету - нейтрофілів, фагоцитів, комплементу, натуральних кілерних клітин (NK-клітин). При цьому пошкоджені гени можуть експресувати як виключно в клітинах імунної системи (наприклад ген, який активує рекомбінацію RAG, або CD3), так і в різних тканинах. В останньому випадку спостерігаються порушення не тільки в імунній системі, але й в інших органах і тканинах. Сьогодні в Міжнародній класифікації хвороб чітко виділено нозологічні одиниці 120 первинних імунодефіцитів, для багатьох з них визначений молекулярно-генетичний дефект, що лежить в основі порушення функції імунної

системи. Це дуже важливий момент з погляду верифікації діагнозу і прогнозування захворювання на етапі ембріонального розвитку.

Нижче наведена класифікація первинних імунодефіцитів, заснована на структурній локалізації дефекту в тій або іншій ланці системи імунітету.

Класифікація первинних імунодефіцитів

I. Недостатність гуморального ланки імунітету (системи В-лімфоцитів):

1. Зчеплена з Х-хромосою агама- (гіпоагама-) глобулінемія (синдром Брутона).
2. Загальний варіабельний імунодефіцит (загальна варіабельна гіпоагамаглобулінемія).
3. Транзиторна гіпоагамаглобулінемія у дітей (повільний імунологічний старт).
4. Селективний дефіцит імуноглобулінів (дисагамаглобулінемія):
 - а) селективний дефіцит IgA;
 - б) дефіцит імуноглобулінів з підвищеним рівнем IgM (гіпер-IgM-синдром);
 - в) дефіцит субкласів IgG в поєднанні або без недостатності IgA.

II. Дефіцит клітинної ланки імунітету (системи Т-лімфоцитів):

1. Гіпо- та аплазія тимусу і параситовидної залози (синдром Ді-Джорджи).
2. Лімфоцитарна дисгенезія (с-м Незелофа, французький тип ІДС).
3. Хронічний слизово-шкірний кандидоз.

III. Комбіновані Т- і В-імунодефіцити:

1. Тяжкий комбінований імунодефіцит (тяжка комбінована імунологічна недостатність - ТКІН):
 - а) Х-зчеплений;
 - б) аутосомно-рецесивний;
2. Атактична телеангієктазія (синдром Луї – Бар);
3. Синдром Віскотта – Олдріча;
4. Синдром Німегена;
5. Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений з Х-хромосою);
5. Імунодефіцит з карликовістю;

6. Синдром Гуда;
7. Метафізарна хондродисплазія Мак-К'юзика (синдром коротконогих карликів, синдром хрящево-волосистої гіпоплазії).
8. Дефіцит молекул МНС-II класу (синдром "голих" лімфоцитів).

IV. Дефіцит системи фагоцитів:

1. Порушення хемотаксису, міграції і дегрануляції:
 - а) синдром Чедіака–Хігасі;
 - б) синдром гіперімуноглобулінемії Е (синдром Джоба);
2. Дефект ендоцитозу внутрішньоклітинного розпаду:
 - а) хронічна гранулематозна хвороба;
 - б). ферментопатії нейтрофільних гранулоцитів (дефіцит мієлопероксидази, НАДН-оксидази, глутатіонпероксидази, гдіюкозо-6-фосфатдегідрогенази);
3. Дефекти опсонізації і поглинання:
 - а). дефекти опсонізації;
 - б). дефіцит тафтісіна;
 - в). відсутність мембранних глікопротеїнів LAF-1, CD 18, GP 150, Mac-1 та ін.
4. Дефіцит експресії молекул адгезії.

V. Вроджені дефекти системи комплементу:

1. Дефіцит C1 інгібітора комплементу (спадковий ангіоневротичний набряк).
2. Дефіцит компонентів класичного шляху активації комплементу та ін.

Класифікація спадкових імунодефіцитів за МКХ-10

D80 Імунодефіцити з переважною недостатністю антитіл:

- D80.0 Спадкова гіпогамаглобулінемія;
- D80.1 Несімейна гіпогамаглобулінемія;
- D80.2 Вибірчий дефіцит імуноглобуліну А [IgA];
- D80.3 Вибірчий дефіцит підкласів імуноглобуліну G [IgG];
- D80.4 Вибірчий дефіцит імуноглобуліну М [IgM];
- D80.5 Імунодефіцит з підвищеним вмістом імуноглобуліну М;
- D80.6 Недостатність антитіл з близьким до норми рівнем імуноглобулінів або з гіперімуноглобулінемією;
- D80.7 Гіпогамаглобулінемія у дітей, що минає;
- D80.8 Інші імунодефіцити з переважним дефектом антитіл;

D80.9 Імунодефіцит з переважним дефектом антитіл неуточнений.

D81 Комбіновані імунодефіцити:

D81.0 Важкий комбінований імунодефіцит з ретикулярних дисгенезії;

D81.1 Важкий комбінований імунодефіцит з низьким вмістом Т-і В-клітин;

D81.2 Важкий комбінований імунодефіцит з низьким або нормальним вмістом В-клітин;

D81.3 Дефіцит аденозиндезамінази;

D81.4 Синдром Незелофа;

D81.5 Дефіцит пуріннуклеозидфосфорилази;

D81.6 Дефіцит молекул класу I головного комплексу гістосумісності;

D81.7 Дефіцит молекул класу II головного комплексу гістосумісності;

D81.8 Інші комбіновані імунодефіцити;

D81.9 Комбінований імунодефіцит неуточнений;

D82 Імунодефіцити, пов'язані з іншими значними дефектами:

D82.0 Синдром Віскотта-Олдріча;

D82.1 Синдром Ді Джорджи;

D82.2 Імунодефіцит з карликовістю за рахунок коротких кінцівок;

D82.3 Імунодефіцит внаслідок спадкового дефекту, викликаного вірусом Епштейна-Бара;

D82.4 Синдром гіперімуноглобулін Е [IgE];

D82.8 Імунодефіцит, пов'язаний з іншими уточненими значними дефектами;

D82.9 Імунодефіцит, пов'язаний із значним дефектом, неуточнений;

D83 Загальний варіабельний імунодефіцит:

D83.0 Загальний варіабельний імунодефіцит з переважними відхиленнями в кількості і функціональній активності В-клітин;

D83.1 Загальний варіабельний імунодефіцит з переважними порушеннями імунорегуляторних Т-клітин;

D83.2 Загальний варіабельний імунодефіцит з аутоантитілами до В- або Т-клітин;

D83.8 Інші загальні варіабельні імунодефіцити;

D83.9 Загальний варіабельний імунодефіцит неуточнений.

D84 Інші імунодефіцити:

D84.0 Дефект функціонального антигену-1 лімфоцитів [LFA-1];

D84.1 Дефект у системі комплементу;

E70.3 Синдром Чедіака-Хігасі (Стейнбрінка).

D71 Функціональні порушення поліморфно-ядерних нейтрофілів.

G11.3 атактичних телеангіектазії (синдром Луї-Бар).

Діагностика первинних імунodefіцитів

Збирають анамнез і проводять фізикальне дослідження. Це дозволяє припустити, яка ланка імунітету переважно уражена, і запланувати лабораторні дослідження. Фізикальне дослідження дуже важливе для оцінки ефективності лікування імунodefіцитів. Первинні імунodefіцити зазвичай природжені і виявляються на першому році життя.

Анамнез. Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів - типовий прояв імунodefіцитів. Найбільш поширені збудники - *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, а також деякі анаеробні бактерії. У молодшому дитячому віці часті інфекції верхніх дихальних шляхів (до 6-10 разів на рік) можуть спостерігатися і за відсутності імунodefіциту, наприклад у дітей, які страждають алергічними захворюваннями дихальних шляхів і відвідують дошкільні установи або, що мають, старших братів і сестер, які відвідують школу. Нижче приведені особливості інфекцій дихальних шляхів при імунodefіцитах.

- Хронічний перебіг, ускладнення, наприклад хронічний гнійний середній отит, мастоїдит, бронхоектази, пневмонія, менінгіт, сепсис.

- Затяжний характер загострень, неефективність лікування.

- Важкий перебіг бактерійних інфекцій. Будь-який рецидив важкої інфекції вимагає ретельного обстеження для виключення імунodefіциту. Рецидивуючі важкі інфекції, викликані *Neisseria* spp., свідчать про недостатність компонентів комплементу, що беруть участь у формуванні мембраноатакуючого комплексу.

- Інфекції, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами (*Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Serratia marcescens*), характерні для недостатності клітинного імунітету і фагоцитозу.

Атопічні захворювання в анамнезі (зокрема сімейному) нехарактерні для імунodefіцитів.

Затримка розвитку. При імунodefіцитах часто спостерігається затримка розвитку, проте її відсутність не виключає імунodefіцит. Затримка розвитку найбільш характерна для дітей з недостатністю клітинного імунітету, що особливо супроводжується хронічною діареєю. Інші причини затримки розвитку при імунodefіцитах - хронічні інфекції.

Хронічна діарея, часта блювота і синдром порушеного всмоктування можливі при будь-якому імунodefіциті та зазвичай обумовлені інфекціями, викликаними *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* spp., *Helicobacter pylori*, ентеропатогенними штамами *Escherichia coli* або вірусами, наприклад ротавірусами або цитомегаловірусом. Виключають інші причини шлунково-кишкових порушень - дефіцит дисахарідаз, целиакію, лімфому ШКТ.

Необхідні докладні відомості про перенесені захворювання, лікування, що проводилося раніше, статеве життя, вживання наркотиків. Особливу увагу приділяють наступному.

Хвороби матері під час вагітності.

Гестаційний вік і вага при народженні. У недоношених, гестаційний вік яких складає менше 30 - 32 тижнів, через нестачу материнських IgG, що поступили через плаценту, відмічається гіпогамаглобулінемія. Грудні діти з малою вагою при народженні, більш сприйнятливі до інфекції.

Ускладнення переливання компонентів крові. Переливання компонентів крові при недостатності клітинного імунітету може викликати реакцію «трансплантат проти господаря».

Вакцинація живими вірусними вакцинами може викликати інфекційні ускладнення хворих з недостатністю клітинного імунітету.

Антимікробна терапія. Необхідно з'ясувати, як часто проводилася антимікробна терапія і яка була її ефективність, чи призначалися хворому нормальні або специфічні імуноглобуліни.

Хірургічні втручання. При рецидивуючих інфекціях дихальних шляхів часто проводиться хірургічне лікування: тонзилектомія, аденотомія, дренажування додаткових пазух носа. Ретроспективний аналіз результатів гістологічного дослідження піднебінних і глоткових мигдалин дозволяє виявити патологічні зміни, характерні для імунodefіцитів, наприклад відсутність центрів розмноження або плазматичних клітин.

Порушення сексуальної орієнтації - захворювання, що передаються статевим шляхом, згвалтування, наркоманія підвищують ризик ВІЛ-інфекції, яка може протікати подібно до первинного імунodefіциту.

Сімейний анамнез. Тип успадкування первинних імунodefіцитів приведений у табл. 47.

Таблиця 47

Успадкування первинних імунodefіцитів

Імунodefіцит	Тип успадкування	Інформативність аналізу ПДРФ	Пренатальна діагностика (дослідження клітин пуповинної крові та вод)
Комбінована недостатність гуморального і клітинного імунітету			
Важкий комбінований імунodefіцит			
Ретикулярна дисгенезія	AP	(a)	
X-зчеплений важкий комбінований імунodefіцит	3X	+	Відсутність Т-лімфоцитів, порушення синтезу гама-ланцюга рецептору до інтерлейкіну-2, можливе зниження кількості В-лімфоцитів
Аутосомно-рецесивний важкий комбінований імунodefіцит	AP	-	Відсутність Т- і В-лімфоцитів
Недостатність аденозиндезамінази	AP	a)	Недостатність аденозиндезамінази еритроцитів
Синдром "голих" лімфоцитів	AP	-	Відсутність антигенів HLA класу II на активованих Т-лімфоцитах
Недостатність пуріннуклеозидфосфорілази	AP	a)	Недостатність пуріннуклеозидфосфорілази еритроцитів
Дефіцит CD3	AP	a)	
Синдром Віскотта-Олдріча	3X	+	«Гладенькі» лімфоцити при скануючій електронній мікроскопії
Атаксія-телеангіектазія	AP	a)	
Алімфоцитоз	AP	a)	
Синдром Ді-Джорджи	Невідомий	a)	
X-зчеплений лімфопроліферативний синдром	3X	a)	

Продовження таблиці

1	2	3	4
Недостатність гуморального імунітету			
X-зчеплена агамаглобулінемія	3X	+	Відсутність В-лімфоцитів; дефіцит тирозинкінази В-лімфоцитів
Синдром гіперпродукції IgM	AP, 3X	(a)	Дефект gp39 (поверхневого глікопротеїду Т-лімфоцитів) - ліганду CD40 В-лімфоцитів
Загальна варіабельна гіпоагамаглобулінемія	Різний		
Ізольований дефіцит IgA	Різний		
Ізольований дефіцит підкласів IgG	Невідомий		
Транзиторна гіпоагамаглобулінемія у дітей	Невідомий		
Недостатність фагоцитів			
Хронічна гранулематозна хвороба			Позитивний тест з нітросинім тетразолієм
Дефіцит цитохрому b558	3X	+	
Дефіцит інших білків цитоплазми нейтрофілів	AP	a)	
Недостатність фагоцитів, що обумовлена порушенням алгезії	AP	a)	Відсутність CD11/CD18 на фагоцитах
Синдром гіперпродукції IgE	Невідомий	a)	
Синдром Чедіака-Хігасі	AP	a)	

Примітка: ПДРФ - поліморфізм довжин рестрикційних фрагментів; AP - аутосомно-рецесивне; 3X - зчеплене з X-хромосою; (a) - недостатньо вивчена.

Більшість первинних імунodefіцитів успадковуються аутосомно-рецесивно або зчеплені з X-хромосою. При зборі сімейного анамнезу бажано з'ясувати, чи не було в сім'ї близькоспоріднених браків, і провести генеалогічне дослідження. Основну увагу приділяють наступним відомостям.

- Випадки смерті у грудному віці, рецидивуючі і хронічні інфекції, гемобластози, аутоімунні захворювання у близьких і далеких родичів.

- Алергічні захворювання і муковісцидоз у членів сім'ї свідчать про те, що рецидивуючі інфекції у дитини швидше за все не пов'язані з первинним імунodefіцитом.

Расова приналежність. Деякі захворювання, наприклад серпоподібно-клітинна анемія, особливо поширені серед представників певної раси. Виявлення цих захворювань у членів сім'ї також дозволяє припустити, що часті інфекції у дитини не пов'язані з імунодефіцитом.

Фізикальне дослідження

Для хворих з важким імунодефіцитом характерні блідість, млявість, дратівливість, схуднення. При нормальному розвитку і рівні фізичної активності дитини діагноз імунодефіциту маловірогідний. При фізикальному дослідженні звертають увагу на наступне.

Зріст і вага дитини. У дітей з недостатністю клітинного імунітету часто відмічається затримка розвитку, оскільки у них нерідко спостерігається хронічна діарея. Більшість дітей з недостатністю гуморального імунітету розвиваються нормально. Динаміка фізичного розвитку дитини служить показником ефективності лікування імунодефіциту.

Лімфатична система. При недостатності гуморального і клітинного імунітету піднебінні і глоткові мигдалини і периферичні лімфовузли зменшені або відсутні. Проте при деяких імунодефіцитах, наприклад хворобі Леттерера-Сиве, синдромі гіперпродукції IgM, загальній варіабельній гіпогамаглобулінемії, синдромі Оменна, імунодефіциті, обумовленому реакцією «трансплантат проти господаря», спостерігаються збільшення лімфовузлів і гепатоспленомегалія.

Кандидоз шкіри і слизових оболонок. У дітей з недостатністю клітинного імунітету (синдром Ді-Джорджи, синдром Віскотта-Олдріча, важкий комбінований імунодефіцит), на відміну від здорових грудних дітей, кандидоз рота характеризується важким і тривалим перебігом. Для кандидозу, що перебігає на фоні імунодефіциту, характерним є наступне: 1) відсутність сприяючих чинників (лікування антибіотиками або кортикостероїдами, зараження при годуванні грудьми); 2) затяжний перебіг; 3) неефективність лікування; 4) рецидивуючий перебіг; 5) кандидоз стравоходу; 6) стійке ураження шкіри.

Захворювання вуха і носа. Часто спостерігається хронічний гнійний середній отит, що супроводжується перфорацією і рубцевими змінами барабанної перетинки, виділенням гною з вуха, хронічні синусити і риніт.

Симптом барабанних паличок, збільшення передне-заднього розміру грудної клітини і постійні хрипи спостерігаються при лімфоцитарному

інтерстиціальному пневмоніті у ВІЛ-інфікованих дітей. Ці симптоми відмічаються також при хронічному бронхіті та бронхоектазах.

При недостатності фагоцитів часто спостерігається пародонтит.

Виразка шкіри і слизових оболонок. Імунодефіцити, особливо важка недостатність клітинного імунітету, часто супроводжуються виразкою язика, слизової оболонки рота і шкіри навколо заднього проходу.

Гнійні інфекції шкіри і підшкірної клітковини характерні для недостатності фагоцитів. При порушенні адгезії лейкоцитів і синдромі гіперпродукції IgE можливі хронічні абсцеси. Серед інших шкірних проявів імунодефіцитів можна відзначити наступні.

- Висип, що нагадує себорейний дерматит, – при важкому комбінованому імунодефіциті, хворобі Леттерера-Сиве, синдромі Оменна і реакції «трансплантат проти господаря».

- Дифузний нейродерміт - при важкому комбінованому імунодефіциті, синдромі Віскотта-Олдріча, синдромі гіперпродукції IgE і гіпоагаглобулінемії..

- Ураження шкіри, що нагадує таке при червоному вовчаку, - при недостатності компонентів комплементу C1q, C1r, C4, C2, C5, C6, C7 і C8, ізольованому дефіциті IgA і загальній варіабельній гіпоагаглобулінемії.

- Дерматоміозит - при Х-зчепленій агамаглобулінемії та іноді при дефіциті C2. До розвитку дерматоміозиту при Х-зчепленій агамаглобулінемії, мабуть, приводить інфекція, що викликана вірусами ЕСНО.

Вірусний енцефаліт супроводжується вираженими неврологічними порушеннями, затримкою фізичного і психічного розвитку і можуть привести до смерті. Особливо часто вони розвиваються при недостатності клітинного імунітету і важкому комбінованому імунодефіциті. При Х-зчепленій агамаглобулінемії спостерігається енцефаломієліт, викликаний вірусами ЕСНО.

Артрит і артралгія часто супроводять недостатності гуморального імунітету.

При імунодефіцитах можливий хронічний кон'юнктивіт, викликаний *Haemophilus influenzae*.

Пізнє відпадання пуповини спостерігається при порушенні адгезії лейкоцитів. Воно обумовлене дефіцитом молекул клітинної адгезії CD11/CD18 на поверхні лейкоцитів і виявляється зниженням їх фагоцитарної активності.

Лабораторні методи дослідження

Загальний аналіз крові дозволяє виявити анемію, лейкопенію або тромбоцитопенію. Загальне число нейтрофілів у нормі має бути не менше 1800 мкл⁻¹, лімфоцитів - 1000 мкл⁻¹, у дітей до 2 років число лімфоцитів - 2800 мкл⁻¹. Оскільки Т-лімфоцити складають близько 75% всіх лімфоцитів крові, лімфопенія майже завжди свідчить про зниження числа Т-лімфоцитів. Нейтропенія та лімфопенія можуть бути вторинними, наприклад при інфекціях, автоімунних захворюваннях, застосуванні деяких лікарських засобів, особливо імунодепресантів. При виявленні нейтропенії або лімфопенії загальний аналіз крові повторюють. У хворих з недостатністю клітинного імунітету часто спостерігається еозинофілія. Порушення адгезії лейкоцитів супроводжується стійким лейкоцитозом. Для синдрому Віскотта-Олдріча характерне зменшення числа і розміру тромбоцитів. При деяких імунодефіцитах, наприклад синдромі гіперпродукції IgM і важкому комбінованому імунодефіциті, спостерігається автоімунна тромбоцитопенія.

Кількісне визначення IgG, IgM і IgA. Нормальним вважається рівень імуноглобулінів, що знаходиться у межах 2 стандартних відхилень від середнього значення для даного віку (табл. 48). При зниженні рівня імуноглобулінів більш ніж на 2 стандартних відхилення від вікової норми ставлять діагноз гіпогамаглобулінемія.

Таблиця 48

Нормальний рівень IgG, IgM і IgA у сироватці
E. R. Stiehm, H. H. Fudenberg, 1966

Вік	IgG		IgM		IgA		Загальний рівень IgG, IgM и IgA	
	мг%	у % рівня до-рос- лих	мг%	у % рів ня до- рослих	мг%	у % рів ня до- рослих	мг%	у % рів ня до- рослих
Мол. 1 міс.	1031 ± 200	89 ± 17	11 ± 5	11 ± 5	9 ± 3	4 ± 2	1044 ± 201	67 ± 13
1 - 3 міс.	430 ± 119	37 ± 10	30 ± 11	30 ± 11	21 ± 13	11 ± 7	481 ± 127	31 ± 9
4 - 6 міс.	427 ± 186	37 ± 16	43 ± 17	43 ± 17	28 ± 18	14 ± 9	498 ± 204	32 ± 13
7 - 12 міс.	661 ± 219	58 ± 19	54 ± 23	55 ± 23	37 ± 18	19 ± 9	752 ± 242	48 ± 15
13- 24 міс.	762 ± 209	66 ± 18	58 ± 23	59 ± 23	50 ± 24	25 ± 12	870 ± 258	56 ± 16
25 - 36 міс.	892 ± 183	77 ± 16	61 ± 19	62 ± 19	71 ± 37	36 ± 19	1024 ± 205	65 ± 14
3 - 5 років	929 ± 228	80 ± 20	56 ± 18	57 ± 18	93 ± 27	47 ± 14	1078 ± 245	69 ± 17
6 - 8 років	923 ± 256	80 ± 22	65 ± 25	66 ± 25	124±45	62 ± 23	1112 ± 293	71 ± 20
9 - 11 років	1124 ± 235	97 ± 20	79 ± 33	80 ± 33	131±60	66 ± 30	1334 ± 254	85 ± 17
12 - 16 р.	946 ± 124	82 ± 11	59 ± 20	60 ± 20	148±63	74 ± 32	1153 ± 169	74 ± 12
Дорослі	1158 ± 305	100 ± 26	99 ± 27	100 ± 27	200±61	100±31	1457 ± 353	100 ± 24

Визначення *загального рівня IgE у сироватці* дозволяє відрізнити алергічне захворювання від імунодефіциту. Проте рівень IgE може бути підвищений і при імунодефіцитах, особливо при недостатності клітинного імунітету. Значне підвищення рівня IgE характерне для гельмінтозів і алергічного бронхолегеневого аспергільозу. При оцінці отриманих результатів враховують метод визначення загального рівня IgE і вік хворого.

Визначення ізогмаглютининів дозволяє оцінити рівень IgM у сироватці. У нормі у більшості дітей старше 6 міс титр антитіл до еритроцитарного антигену А перевищує 1:8, до антигену В – 1:4 (виняток становлять особи з групою крові АВ). У дітей старше 18 міс. титр антитіл до еритроцитарного антигену А, зазвичай, перевищує 1:16, до антигену В – 1:8. Оцінка результатів дослідження утруднена, якщо протягом місяця до дослідження призначалися імуноглобуліни. У дітей молодше 6 міс у сироватці зазвичай присутні материнські антитіла IgG до еритроцитарних антигенів, що також утрудняє оцінку результатів.

У дітей обов'язково визначають рівень хлору в поті та оцінюють екзокринну функцію підшлункової залози. Це необхідно при рецидивуючих інфекціях дихальних шляхів, синдромі порушеного всмоктування і затримці розвитку. У нормі рівень хлору в поті не перевищує 60 ммоль/л. Оскільки у дітей складно отримати вміст дванадцятипалої кишки, екзокринну функцію підшлункової залози у них орієнтовано оцінюють за рівнем каротину у сироватці: при недостатності екзокринної функції підшлункової залози він понижений. У суперечливих випадках для виявлення генетичних дефектів, які зустрічаються у 70 - 75% хворих на муковісцидоз, проводять аналіз ДНК.

При хронічних інфекціях *визначають ШОЕ і проводять мікроскопію і посів* харкотиння, із слизових оболонок носа, мигдалин, калу, сечі для виявлення збудників.

Типові асоціації між видом імунодефіциту, збудником інфекції і клінічними проявами хвороби:

1. Дефіцит гуморального (В-ланки) імунітету.

1. Дефіцит IgG, IgM

Збудник: піогенні позаклітинні бактерії (стрепто-, стафілококи, *Haemophilus*); віруси (ентеровірус, *Herpes zoster*); найпростіші (*Pneumocystis* і ін.).

Клініко-лабораторні ознаки: дефект опсонізації і клінінга мікроорганізмів; рецидивуючі інфекції легенів, центральної нервової системи, шлунку і кишок.

2. Дефіцит секреторного IgA

Збудник: піогенні позаклітинні бактерії (стрепто-, стафілококи), *Haemophilus influenzae*, грамнегативні бактерії, гриби, *Giardia*.

Клініко-лабораторні ознаки: рецидивуючі інфекції слизових оболонок, дихальних шляхів, шлунку і кишок.

II. Дефіцит клітинного (Т-ланка) імунітету

Збудник: внутрішньоклітинні бактерії (*Mycobacteria*, *Listeria*, *Legionella*, *Salmonella*, *Nocardia*, *Chlamydia*); гриби (*Candida*, *Histoplasmosis*, *Mucor mycosis*), віруси, що містять ДНК (*herpes simplex virus*, *varicella zoster virus*, *cytomegalovirus*, *papova*), найпростіші (*Toxoplasmosis*, *Cryptosporidiosis*, *Pneumocystis*).

Клініко-лабораторні ознаки: зниження кількості Т-лімфоцитів і порушення внутрішньоклітинного кілінга патогенів; часті важкі інфекції легенів, центральної нервової системи, шлунку й кишок, шкіри.

III. Дефіцит системи фагоцитів

Збудники: грамнегативні кишкові й піогенні бактерії (*E.coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*), гриби (*Candida*, *Aspergillus*, *Mucor mycosis*).

Клініко-лабораторні ознаки: порушення хемотаксису, кисень-залежного метаболізму, фагоцитозу; септицемія, пневмонія, бактеріальний ендокардит, аноректальні абсцеси.

При необхідності проводять рентгенологічне дослідження. При рентгенографії черепа у боковій проекції можна виявити зменшення піднебінних і глоткових мигдалин, характерне для гіпогамаглобулінемії. Виявлення тимусу на рентгенограмах грудної клітини у новонароджених ставить під сумнів діагноз важкої недостатності клітинного імунітету. Слід пам'ятати, що зменшення тимусу можливе при важких захворюваннях, тому не може служити патогномонічною ознакою первинних імунodefіцитів.

Оцінку клітинного імунітету проводять за допомогою шкірних проб, заснованих на алергічних реакціях сповільненого типу. Антигени для проведення проб підбирають на підставі даних анамнезу. Позитивна реакція дозволяє виключити важку недостатність клітинного імунітету, негативна ж неінформативна, якщо відсутні анамнестичні відомості про контакт з антигенами, використаними для постановки проб. Приблизно у 85% здорових дорослих реакція з одним або декількома антигенами позитивна (діаметр пухиря перевищує 5 мм). У дітей позитивні реакції з тими ж антигенами спостерігаються рідше, ніж у дорослих, з віком частота позитивних реакцій зростає. У дітей молодше за 2 роки для

шкірних проб використовують антигени *Candida albicans* і правцевий анатоксин. Позитивна реакція на антигени *Candida albicans* спостерігається приблизно у 30% грудних дітей, які не страждають імунодефіцитом. Як вже наголошувалося, кандидоз у грудних дітей з недостатністю клітинного імунітету спостерігається частіше, ніж у здорових дітей того ж віку, проте шкірні проби з антигенами *Candida albicans* у них зазвичай негативні. Позитивна шкірна проба з правцевим анатоксином після 2-ої імунізації АДП спостерігається у 67% здорових дітей, після 3-ої - у 97%. Позитивна реакція при проведенні шкірних проб дозволяє виключити важку недостатність клітинного імунітету, тоді як негативна реакція не має діагностичного значення.

Дослідження комплементу проводять якщо у сімейному анамнезі є вказівки на недостатність комплементу і автоімунні захворювання або клінічна картина примушує припускати недостатність комплементу.

Гемолітична активність комплементу дозволяє оцінити функціональну активність компонентів класичного шляху його активації (C1 – C9). Нормальна гемолітична активність комплементу не виключає недостатність його окремих компонентів або порушення альтернативного шляху активації. При діагностиці недостатності комплементу проводять одночасне визначення гемолітичної активності комплементу і рівнів C3 і C4.

- Одночасне зниження рівнів C3, C4 і гемолітичної активності комплементу свідчить про активацію комплементу за класичним шляхом, наприклад вірусами при гострому вірусному гепатиті або імунними комплексами.

- Нормальний рівень C3 при низькому рівні C4 і понижений гемолітичній активності комплементу вказує на недостатність C4. Це спостерігається при спадковому набряку Квінке, малярії, у деяких хворих системним червоним вовчаком.

- Нормальний рівень C4 при низькому рівні C3 і понижений гемолітичній активності комплементу спостерігається при природженій недостатності C3, недостатності інгібітору C3b і активації комплементу за альтернативним шляхом, наприклад ендотоксинами грамнегативних бактерій. Рівень C3 також понижений у новонароджених, при обширних опіках і виснаженні.

- Нормальний вміст C3 і C4 при понижений гемолітичній активності комплементу указує на недостатність інших компонентів комплементу. В цьому випадку показані додаткові лабораторні дослідження.

Додаткові лабораторні дослідження. Якщо результати основних лабораторних досліджень не дозволили поставити або підтвердити діагноз, проводять більше лабораторних досліджень. Оскільки порушення різних ланок імунітету нерідко спостерігається одночасно, при виявленні патології показано повне дослідження імунної системи. Його зазвичай проводять у спеціалізованих лабораторіях. До постановки діагнозу лікування не починають.

Дослідження гуморального імунітету

Визначення числа В-лімфоцитів. Визначення В-лімфоцитів за допомогою проточної цитофлюориметрії засноване на виявленні імуноглобулінів, що фіксовані на поверхні клітин, CD19 і CD20. У дітей старшого віку і дорослих В-лімфоцити складають 10 - 20% усіх лімфоцитів крові, у дітей молодшого віку їх більше.

Визначення титру антитіл. При підозрі на недостатність гуморального імунітету оцінюють титр антитіл до білкових і полісахаридних антигенів. Зазвичай їх визначають після вакцинації або інфекції.

Антитіла до білкових антигенів. У більшості випадків досліджують IgG до дифтерійного і правцевого анатоксинів до і через 2 - 4 тижні після вакцинації АКДП або АДП. Оскільки майже всі дорослі вакциновані АКДП рівень антитіл після ревакцинації служить показником вторинної імунної відповіді. Можна визначити також антитіла до антигену PRP після введення вакцини проти *Haemophilus influenzae* типа В. Хоча цим антигеном є полісахарид, у кон'югованій вакцині він діє як білковий антиген. Іноді досліджують антитіла після імунізації інактивованою вакциною проти поліомієліту і рекомбінантною вакциною проти гепатиту В. При підозрі на імунодефіцит живі вірусні вакцини протипоказані.

Антитіла до полісахаридних антигенів. Для оцінки гуморальної імунної відповіді на полісахаридні антигени застосовуються пневмококова і менінгококова вакцини, що не містять білкових носіїв. Титр антитіл визначають до і через 3 - 4 тижні після вакцинації. У деяких дослідницьких лабораторіях для цих цілей використовують некон'юговану вакцину проти *Haemophilus influenzae* типа В. Результати оцінюють з урахуванням віку хворого. Так, у дітей молодше за 2 роки імунна відповідь на полісахаридні антигени слабка, у деяких дітей він залишається таким аж до 5 років. У зв'язку з цим застосування полісахаридних вакцин у дітей молодшого віку недоцільно і навіть протипоказано, оскільки може привести до імунологічної толерантності і неефективності ревакцинації у більш старшому віці.

Оцінка первинної і вторинної гуморальної імунної відповіді. Для визначення кліренсу антигену, рівня IgM (при первинній імунній відповіді) і IgG (при вторинній імунній відповіді) як білковий антиген використовують бактеріофаг фіхі 174 – бактерійний вірус, безпечний для людини. Для оцінки первинної гуморальної імунної відповіді застосовують також гемоціанін черевоногих моллюсків, рекомбінантну вакцину проти гепатиту В, мономірний флагелін, вакцину проти кліщового енцефаліту.

Природні антитіла (ізогемаглютиніни, антитіла до стрептолізину О, гетерофільні антитіла, наприклад антитіла до еритроцитів барана) у нормі присутні у сироватці майже всіх людей. Це пояснюється тим, що антигени, проти яких направлені ці антитіла, широко поширені і містяться у харчових продуктах, вдихуваних частинках, мікрофлорі дихальних шляхів.

Визначення підкласів IgG. Якщо при рецидивуючих бактерійних інфекціях дихальних шляхів загальний рівень IgG у нормі або трохи понижений, або виявляється ізольований дефіцит IgA, показано визначення підкласів IgG. При цьому можна виявити дефіцит IgG2 (IgG2 складає близько 20% IgG), який може бути ізольованим або поєднуватися з дефіцитом IgA або IgG4. Слід пам'ятати, що функціональна оцінка гуморальної імунної відповіді - більш інформативний метод дослідження, чим кількісне визначення підкласів IgG. Так, при нормальному рівні IgG2 часто буває понижений рівень антитіл до полісахаридних антигенів *Streptococcus pneumoniae*. Разом з цим можливий природжений дефіцит IgG2, обумовлений порушенням синтезу важких ланцюгів, у відсутність яких-небудь клінічних проявів імунодефіциту.

Визначення IgA. Ізольований дефіцит секреторного IgA при нормальному рівні IgA у сироватці зустрічається рідко. Як правило, спостерігається одночасний дефіцит секреторного і сироваткового IgA. Ізольований дефіцит IgA клінічно не виявляється або супроводжується легкими інфекціями верхніх дихальних шляхів. Це обумовлено тим, що при дефіциті IgA компенсаторно підвищується рівень IgG у сироватці та IgM у секреті слизових оболонок. Рівень IgA вимірюють у слюзі, слині та інших біологічних рідинах. Існує два підкласи IgA – IgA1 і IgA2. У крові та секреті дихальних шляхів переважає IgA1, у секретах ШКТ - IgA2.

Синтез імуноглобулінів in vitro. Це дослідження дозволяє оцінити вироблення IgM, IgG і IgA стимулюючими В-лімфоцитами. Змішуючи оброблені різними стимуляторами Т- і В-лімфоцити здорових і хворих, можна оцінити функцію Т-хелперів і В-лімфоцитів. В більшості випадків дефіцит антитіл обумовлений порушенням диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини.

Біопсію лімфовузлів при підозрі на первинний імунodefіцит, як правило, не проводять. Вона показана лише в тих випадках, коли діагноз неясний і у хворого збільшені лімфовузли, що вимагає виключення гемобластозу. Біопсію зазвичай проводять через 5 - 7 днів після антигенної стимуляції. Антиген вводять у ділянку, лімфа від якої відтікала у групу лімфовузлів, один з яких підлягає біопсії. При недостатності гуморального імунітету в лімфовузлі понижено число плазматичних клітин, кількість первинних фолікулів збільшена, вторинні фолікули відсутні, товщина кіркової речовини зменшена, спостерігається перебудова тканини лімфовузла, іноді збільшується число макрофагів і дендритних клітин.

Біопсію кишечника проводять при загальній варіабельній гіпогамаглобулінемії та ізольованому дефіциті IgA. Біопсія тонкої кишки показана при хронічній діареї і синдромі порушеного всмоктування для виключення атрофії ворсинок слизової оболонки та інфекцій, викликаних *Cryptosporidium* spp. і *Giardia lamblia*.

Швидкість виведення антитіл вивчають за допомогою мічених імуноглобулінів. Це дослідження показане при підозрі на втрату імуноглобулінів через ШКТ.

Дослідження клітинного імунітету

Дослідження поверхневих антигенів Т-лімфоцитів. Визначення поверхневих антигенів Т-лімфоцитів за допомогою проточної цитофлюориметрії дозволяє вивчити їх дозрівання, диференціювання і активацію.

Стимуляція Т-лімфоцитів *in vitro*. Порушення дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів при імунodefіцитах з недостатністю клітинного імунітету відбуваються на різних рівнях. Так, при важкому комбінованому імунodefіциті порушується дозрівання Т-лімфоцитів у тимусі, що виявляється відсутністю на поверхні Т-лімфоцитів антигену CD2. При цьому захворюванні також можливі відсутність CD3, CD4 і нездатність Т-лімфоцитів синтезувати цитокіни. При синдромі голих лімфоцитів на мембрані активованих Т-лімфоцитів відсутні антигени МНС класу II. При синдромі Віскотта-Олдріча понижена експресія антигену CD43, що бере участь в активації Т-лімфоцитів. Важкі імунodefіцити з недостатністю клітинного імунітету супроводжуються вираженим порушенням функції Т-лімфоцитів, хоча абсолютне і відносне число цих клітин може бути нормальним.

Реакція бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ). Під дією мітогенів, антигенів і алогенних клітин В-лімфоцити, які знаходяться в стані спокою, активуються, перетворюються на бластні клітини і починають ділитися. Спонтанна проліферація лімфоцитів (бласттрансформація) буває підвищена у хворих, що перенесли багатократні переливання крові, хворих алергічними і автоімунними захворюваннями, при бактерійних і вірусних інфекціях, а також у новонароджених.

Змішану культуру лімфоцитів застосовують для оцінки здатності Т-лімфоцитів розпізнавати антигени HLA алогенних В-лімфоцитів і моноцитів. Стимулюючі клітини (алогенні В-лімфоцити) інактивуються опромінюванням або мітоміцином. Реакція лімфоцитів хворого оцінюється за включенням у ДНК міченого тимідину.

Біохімічні дослідження. При підозрі на комбіновану недостатність гуморального і клітинного імунітету визначають активність аденозиндезамінази і пуріннуклеозидфосфорилази (беруть участь у метаболізмі нуклеозидів). При атаксії-телеангіоектазії майже завжди підвищений рівень альфа-фетопротейну в сироватці, що дозволяє диференціювати це захворювання з іншими нервовими хворобами. До рідкісних метаболічних порушень, що супроводжуються недостатністю клітинного імунітету, відносяться оротова ацидурія і біотин-залежна недостатність карбоксилази (виявляється алопецією і неврологічними порушеннями). При недостатності транскобаламіну II (бере участь у транспорті вітаміну B12) уражаються тканини, що швидко оновлюються, тому для цього захворювання характерні недостатність гуморального імунітету, порушення кровотворення (анемія, тромбоцитопенія), пронос і відставання у розвитку.

Генетичні дослідження. У хворих з важкою недостатністю клітинного імунітету можливий химеризм (існування клітин різних генотипів у одному організмі). Він виникає при попаданні материнських клітин крові у кров плоду, переливання компонентів крові і трансплантації кісткового мозку. Якщо у крові хворого містяться клітини людини протилежної статі, химеризм легко виявити, виявивши клітини з жіночим і чоловічим каріотипами. У решті випадків проводять типування клітин крові хворого за HLA. Це дослідження також дозволяє виявити відсутність антигенів HLA класу II на активованих Т-лімфоцитах при синдромі голих лімфоцитів.

Скануюча електронна мікроскопія виявляє Т-лімфоцити, на поверхні яких немає мікроворсинок, що характерне для синдрому Віскотта-Олдріча.

Біопсія тимусу проводиться у ряді випадків для підтвердження діагнозу важкого комбінованого імунodefіциту. При недостатності клітинного імунітету у тимусі визначаються скупчення ретикуло-епітеліальних клітин, відсутність телець Гассаля і чіткої межі між кірковою і мозковою речовиною, різке зниження числа тимоцитів.

Біопсія лімфовузлів. При недостатності клітинного імунітету у біоптаті лімфовузла виявляється спустошення паракортикальної зони. Із-за ризику попадання інфекції через рану і ускладнень анестезії біопсію лімфовузлів проводять тільки у тому випадку, коли інші лабораторні дослідження не дозволяють підтвердити діагноз.

Дослідження фагоцитозу показане при хронічних і рецидивуючих бактерійних інфекціях, якщо дослідження гуморального і клітинного імунітету не виявило відхилень від норми. Недостатність фагоцитів може бути обумовлена порушенням міграції, хемотаксису, адгезії фагоцитів, а також порушенням власне фагоцитозу. Крім того, недостатність фагоцитів може бути обумовлена дефіцитом опсонінів (антитіл і комплекменту) і порушенням метаболізму фагоцитів.

Тест відновлення нітросинього тетразолія застосовується у діагностиці хронічної гранулематозної хвороби. Суть методу полягає у наступному: до фагоцитів додають жовтий фарбник нітросиній тетразолій, у нормі при його поглинанні метаболічна активність фагоцитів зростає, нітросиній тетразолій відновлюється, продукти цієї реакції забарвлені у синій колір. Про порушення метаболізму фагоцитів судять по зниженню інтенсивності синього фарбування. При виявленні порушень визначають рівень цитохрому b558 та інших білків фагоцитів.

Хемілюмінесценція також дозволяє оцінити функціональну активність фагоцитів. У нормі при фагоцитозі з'являється велика кількість вільних радикалів кисню, що окисляють субстрат, наприклад компоненти клітинної стінки бактерій. Окислення супроводжується випромінюванням видимого або ультрафіолетового світла. По інтенсивності випромінювання можна судити про функціональну активність фагоцитів.

Оцінка фагоцитарної активності - найбільш інформативний спосіб дослідження опсонінів і функціонального стану фагоцитів. У нормі протягом 2 год. фагоцитами поглинається і руйнується близько 95% бактерій. При хронічній гранулематозній хворобі число зруйнованих бактерій не перевищує 10%, а всередині лейкоцитів виявляються життєздатні бактерії. Присутність живих бактерій у лейкоцитах при інкубації з сироваткою здорової людини свідчить про порушення переварювання бактерій у відсутність зниження здатності до захоплення бактерій.

Підвищений вміст життєздатних бактерій в надосадовій рідині при інкубації з сироваткою хворого свідчить про дефіцит опсонінів.

Хемотаксис лейкоцитів. Порушення хемотаксису може бути обумовлене дефектом фагоцитів, наявністю інгібіторів хемотаксису, дефіцитом сироваткових або тканинних чинників хемотаксису.

Для дослідження хемотаксису лейкоцитів застосовують **метод шкільного вікна**. Дослідження хемотаксису *in vitro* засноване на стимуляції виділених з крові фагоцитів чинниками хемотаксису. Здатність фагоцитів до направленої міграції можна оцінити, помістивши їх у камеру Бойдена або чашку Петрі з агарозою.

Адгезія лейкоцитів. Порушення адгезії лейкоцитів обумовлена зниженням експресії або відсутністю на їх поверхні молекул адгезії, наприклад CD11/CD18. Для визначення молекул адгезії застосовують проточну цитофлюориметрію. Відсутність CD11/CD18 на нейтрофілах і моноцитах виявляється пізнім відпаданням пуповини, рецидивуючими бактерійними інфекціями, пародонтитом.

Діагностика аспленії. Селезінка грає важливу роль у захисті від інфекції, оскільки містить величезну кількість макрофагів і плазматичних клітин. У хворих з аспленією часто спостерігається сепсис, у мазках крові виявляються деформовані еритроцити і тільця Говерла-Жоллі. Аспленію виявляють за допомогою ультрасонографії.

Інші дослідження. Визначення активності мієлопероксидази, глутатіонпероксидази, лізоциму, глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази, піруваткінази і електронну мікроскопію проводять для виявлення незначних порушень функцій фагоцитів і у наукових цілях. При нейтропенії показані повторні визначення числа лейкоцитів у крові, визначення числа лейкоцитів у крові після введення кортикостероїдів, адреналіну і ендотоксину, визначення антитіл до лейкоцитів, дослідження кісткового мозку.

Дослідження кісткового мозку проводять при стійкій лейкопенії або лейкоцитозі, зміні морфології лейкоцитів, виявленні бластних форм у крові.

Пренатальна діагностика і генетичне консультування. На сьогоднішній день встановлено, що багато імунодефіцитів є спадковими захворюваннями: відомий тип їх успадкування, виявлена локалізація дефектного гена, визначений продукт цього гена (табл. 49). В даний час стало можливим виявлення носійства дефектного гена. Так, гетерозиготне носійство дефектного гена, що кодує який-небудь фермент, можна виявити по зниженню активності цього ферменту, наприклад при автосомно-рецесивному важкому комбінованому імунодефіциті понижена активність аденозиндезамінази, при хронічній гранулематозній

хворобі - ферментів дихального ланцюга, при Х-зчепленій агамаглобулінемії - тирозинкінази у В-лімфоцитах. Виявлений також цілий ряд дефектів, не пов'язаних з порушенням синтезу ферментів, наприклад при Х-зчепленому важкому комбінованому імунодефіциті - порушений синтез гамма-ланцюга рецептору до інтерлейкіну-2, синдромі гіперпродукції IgM - синтез глікопротеїду клітинної мембрани gp39, ліганду рецептора CD40 В-лімфоцитів. У дівчаток з Х-зчепленими імунодефіцитами, що виявляються порушенням диференціювання лімфоцитів (Х-зчеплена агамаглобулінемія, Х-зчеплений важкий комбінований імунодефіцит, синдром Віскотта-Олдріча), у крові виявляються як диференційовані, так і недиференційовані лімфоцити. Це обумовлено тим, що Х-хромосома, що несе дефектний ген, інактивована лише у частині клітин. Наявність недиференційованих лімфоцитів у відсутність клінічних проявів цих імунодефіцитів указує на носійство дефектного гена. Аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів також дозволяє виявити носіїв дефектного гена у сім'ї.

Таблиця 49

Спадкові імунодефіцити з встановленими
генними мутаціями

Захворювання	Дефект	Дефектний білок
Диференціювання лімфоцитів		
Тяжкий комбінований ІД (ТКІД)	Відсутність Т - и В - клітин	RAG -1, RAG -2 (recombination activating genes – гени рекомбіназ)
ТКІД, зчеплений з Х-хромосомою	Відсутність Т - та NK- клітин	IL - 2R γ
агамаглобулінемія, зчеплена з Х-хромосомою	Відсутність В - клітин	Btk (Bruton's tyrosine kinase)
Представлення антигену		
Порушення експресії гена HLA-II	Низький рівень CD4+	СІТА (class II transactivator) RF-X (промоторний білок)
Порушення експресії гена HLA-I	Низький рівень CD8+ та NK- клітин	ТАР2 (транспортний білок, асоційований з процесінгом антигену)
Активация лімфоцитів		
Дефект TCR	Порушення Т-клітинної активації	CD3 γ , CD3 ϵ -мутація
Гіпер-IgE синдром	Порушення переключання синтезу IgE	CD40L
Контроль клітинної загибелі		
Fas-дефіцит	Проліферація лімфоцитів Аутоімунітет	Fas

1	2	3
Метаболічні дефекти		
Дефіцит аденозиндезамінази	Лімфопенія	Мутація ADA гену
Дефіцит пуріннуклеозидфосфорілази	Т-клітинна лімфоцитопенія	Мутація PNP гену
Клітинна адгезія фагоцитів та генерація кисневого вибуху		
Дефіцит адгезії лейкоцитів	Порушення адгезії лейкоцитів	CD18 дефіцит
Інші захворювання		
С-м Віскотта-Олдріча	Дефект лімфоцитів і тромбоцитів	WASP-білок
Атаксія-телеангіектазія	Пошкодження ДНК	ATM-ген

Лабораторні методи пренатальної діагностики засновані на дослідженні клітин пуповинної крові і навколоплідних вод, а також ворсин хоріону. Так, при всіх формах важкого комбінованого імунodefіциту в пуповинній крові відсутні Т-лімфоцити, при синдромі Віскотта-Олдріча виявляються тромбоцитопенія і Т-лімфоцити, що позбавлені мікроворсинок. У табл. 49 вказаний тип успадкування і можливість застосування генетичних методів для діагностики деяких первинних імунodefіцитів.

Загальні принципи лікування імунodefіцитів

Хворі з імунodefіцитами вимагають особливої уваги і потребують не тільки постійної медичної допомоги, але і психологічної і соціальної підтримки.

Дієта. У відсутність синдрому порушеного всмоктування дієта не потрібна. За наявності шлунково-кишкових порушень необхідна консультація дієтолога. Дієта повинна задовольняти потребу в білках, вітамінах і мікроелементах і бути досить калорійною для забезпечення нормального зростання і розвитку. Недостатнє харчування при імунodefіциті може привести до ще більшого пригнічення імунітету.

Профілактика інфекцій показана всім хворим з імунodefіцитами, особливо при важкому комбінованому імунodefіциті.

Повна ізоляція грудних дітей з важким комбінованим імунodefіцитом і утримання їх в стерильних боксах дозволяє усунути контакт з мікробами. Неповна ізоляція менш ефективна, оскільки важкі інфекції при імунodefіцитах викликають навіть непатогенні для здорових людей

мікроорганізми. Для зниження ризику інфікування у домашніх умовах необхідно, щоб хворий спав в окремому ліжку, мав власну кімнату, уникав контакту з інфекційними хворими, особливо якщо інфекція викликана вірусами простого герпесу або varicella-zoster.

Замісна терапія імуноглобулінами дозволяє вести нормальне життя багатьом хворим з недостатністю гуморального імунітету. Батькам хворої дитини пояснюють, що вона не потребує надмірної опіки, не повинна уникати прогулянок на свіжому повітрі, може грати з іншими дітьми і відвідувати дитячі дошкільні установи і школу.

Лікування інфекцій

Хронічний середній отит лікують антимікробними засобами. При необхідності проводять хірургічне лікування. Для раннього виявлення і лікування туговухості регулярно проводять дослідження слуху.

Синусити. При загостренні призначають антимікробні і судинозвужувальні засоби. Якщо медикаментозне лікування неефективне, визначають збудника інфекції і дренують додаткові пазухи носа. Інші операції на додаткових пазухах носа проводять рідко, особливо у дітей молодшого віку.

Хронічні інфекції дихальних шляхів. Принаймні 1 раз на рік (при погіршенні – частіше) досліджують функцію зовнішнього дихання і проводять рентгенографію грудної клітини. При бронхоектазах особливу увагу приділяють постуральному дренажу та інгаляціям, які можна проводити у домашніх умовах.

Психосоціальна підтримка особливо необхідна хворим з важкими імунодефіцитами, оскільки вони зазнають серйозні психологічні і фінансові труднощі. Шкільні вчителі повинні бути обізнані про захворювання дитини і поклопотатися про додаткові заняття з нею.

Запобіжні засоби. При підозрі на недостатність клітинного імунітету уникають переливання цілісної крові, оскільки донорські лімфоцити можуть викликати реакцію «трансплантат проти господаря». Якщо переливання крові необхідне, її опромінюють у дозі 30 Гр. Крім того, всі компоненти крові ретельно перевіряють на наявність цитомегаловірусу і вірусів гепатитів В, С.

Живі вірусні вакцини, наприклад жива поліомієлітна вакцина, вакцини проти кору, епідемічного паротиту і краснухи, а також БЦЖ при імунодефіцитах протипоказані. Інактивовані вакцини, як правило, безпечні і можуть застосовуватися навіть з діагностичною метою.

Тонзилектомію і аденотомію проводять за строгими показаннями. Спленектомію виконують лише в окремих випадках при синдромі Віскотта-Олдріча, коли не вдається зупинити кровотечу. У решті випадків вона протипоказана, оскільки збільшує ризик важкої інфекції.

Кортикостероїди та інші імунодепресанти застосовуються дуже рідко.

Профілактичне застосування антимікробних засобів ефективно при імунодефіцитах, що супроводжуються важкими інфекціями, наприклад, при синдромі Віскотта-Олдріча. Існує багато схем тривалої антимікробної профілактики. Згідно однієї з них одночасно призначають кілька антимікробних засобів з перервами між курсами у 1 - 2 міс. Ця схема забезпечує придушення інфекції і запобігає появі стійких штамів мікроорганізмів. Дітям зазвичай призначають амоксицилін клавуланат, еритроміцин і бісептол або який-небудь препарат з групи цефалоспоринів, дорослим - амоксицилін клавуланат, бісептол і який-небудь препарат з групи тетрацикліну або цефалоспоринів.

Клінічні форми первинних імунодефіцитів

Дефіцит гуморального (В-ланки) імунітету. Складає 50 - 70% загальної кількості первинних імунодефіцитів (табл. 50-51).

Спадкова гіпогаммаглобулінемія (СГГГ).

Хвороба Брутона (Шифр МКХ-10 D80.0)

Специфічний дефект. Відсутність В-клітин, низькі рівні всіх Ig. Дефект цитоплазматичної тирозинкінази (родина Scf) – трансдуктора сигналу до ядра В-клітини для його активації і перетворення у плазматичну клітину.

Локалізація дефекту в хромосомі: Xq 21.3 - 22(b+k). Х-зчеплена форма.

Клінічні особливості. Характеризується рецидивуючими гнійними інфекційними захворюваннями легенів (пневмонія, хронічний бронхіт), приносових пазух (синусити), середнього вуха (отити), центральної нервової системи (менінгіти), кишечника (ентерити, коліт), очей (кон'юнктивіти), шкіри (підермія), лімфовузлів (лімфаденіти), які викликані Streptococcus, Haemophilus, Staphylococcus, Pseudomonas та ін. Стійкість до вірусних інфекцій у цілому збережена, хоча зустрічаються випадки важких ентеровірусних полірадикулоневритів і поствакциналь-

ного поліомієліту. Для хворих з СГГГ є типовими гіпоплазія піднебінних мигдалин і периферичних лімфовузлів, відставання у фізичному розвитку, артрити, агранулоцитоз. Захворювання, як правило, розпочинається на 5 - 9-у місяці життя, коли материнський IgG припиняє захищати організм дитини.

Захворювання зустрічається рідко (1:50000), має рецесивний тип успадкування, зчеплений з Х-хромосомою. Хворіють тільки хлопчики; при зборі сімейного анамнезу дуже важливо уточнити, чи не було подібних захворювань у представників чоловічої лінії.

Перебіг захворювання важкий, з частими рецидивами. Важливий діагностичний симптом – лімфатичні вузли, селезінка, печінка не реагують збільшенням на запальний процес. Можливий розвиток артрити млявого перебігу, алергічних реакцій на антибіотики, поволі прогресуючих неврологічних захворювань, злоякісної лімфоми.

Таблиця 50

Клінічні прояви первинних імунodefіцитів

Захворювання	Специфічний дефект	Клінічні прояви
<i>Дефіцит гуморального імунітету (В-імунні дефіцити)</i>		
Зчеплена з Х-хромосомою а-(гіпо)-гамаглобулінемія (хвороба Брутона)	Відсутність В-клітин, низькі рівні всіх Ig	Рецидивуючі гнійні інфекційні захворювання легенів, приносівих пазух, середнього вуха, шкіри, центральної нервової системи. Лімфатичні вузли, селезінка, печінка не реагують збільшенням на запальний процес. Початок захворювання, як правило, реєструється на 5 - 9-му місяці життя. Хворіють тільки хлопчики
Загальний варіабельний імунodefіцит (загальна варіабельна гіпогамаглобулінемія)	Зниження рівня IgM, IgA, IgG. Дефіцит антитілоутворення, дефекти функції Т-лімфоцитів	Рецидивуюча піогенна інфекція легенів, хвороби шлунку й кишечника. Початок захворювання, як правило, на 15 - 35-у році життя. Хворіють представники обох статей. В 25-30% випадків відмічаються такі додаткові симптоми: 1) мальабсорбція із частим порушенням всмоктування цианкобаламіну (віт. В12); 2) наявність лямбліозу; 3) непереносимість лактози; 4) аномалії ворсинок тонкої кишки.

Продовження таблиці

1	2	3
Транзиторна гіпоа- магло-булінемія у дітей (т.з. повільний іму- нологічний старт)	Низькі рівні Ig	Характеризується тим, що здорова (ча- стіше всього 5 - 6-місячна) дитина рап- тово, без видимих причин починає хворіти на рецидивуючі піогенні інфек- ції нирок, дихальних шляхів без збіль- шення лімфатичних вузлів і мигдалин. Початок захворювання з 3 - 5 місяців до 2 - 4 років. Даний стан обумовлений тим, що материнський IgG, який дитина отримала через плаценту, до 5-6-и місяч- ного віку вже катаболізувався, а продук- ція власного IgG "запізнюється". Такий "природний імунодефіцитний стан" зу- стрічається у 5 - 8% грудних дітей і зви- чайно проходить до 1,5 - 4 років.
Селективний дефі- цит імуноглобулінів (дисамагло-буліне- мія)	Зниження рівня од- ного-двох, але не трьох основних класів Ig при нормальному або під- вищеному вмісті інших. Частіше – дефі- цит IgA, рідко – IgG і IgM	Дефіцит IgA в більшості випадків проті- кає, безсимптомно, проте у деяких хво- рих при поєднанні з дефіцитом продукції IgG спостерігається розвиток алергічних захворювань, аутоімунної па- тології, рецидивуючих інфекцій верхніх дихальних шляхів, хронічних захворю- вань органів травного тракту, злоякісних новоутворень.
Дефіцит клітинного імунітету (Т-імунні дефіцити)		
Синдром Ді Джоржи (гіпо-, аплазія тимусу)	Дисембріогенез: пору- шення розвитку ти- мусу, щитоподібної й паращитоподібних залоз. Зниження кіль- кості і функції Т-лім- фоцитів, здатності продувати антитіла при нормальній кіль- кості В-лімфоцитів. Рі- вень сироваткових імуноглобулінів не по- рушений	Характеризується рецидивуючими вірус- ними, паразитарними, деякими бактері- альними інфекціями і мікозами. Характерний гіпопаратиреоїдизм. Зни- ження рівня іонів кальцію супроводжу- ється розвитком судом – одного з найраніших симптомів захворювання. Ви- являється дисморфія обличчя – непра- вильно сформовані й низько посаджені вуха, антимонолоїдний розріз очей. Такі діти можуть давати незвичайні, аж до смертельного результату, реакції при вак- цинації живими, атенуйованими вакци- нами вірусу кору, поліомієліту, при вакцинації БЦЖ. Можуть бути атрезія стравоходу, недорозвинення нирок і сечо- водів, порожнистих вен. Можуть спосте- рігатися психічні відхилення.

Продовження таблиці

1	2	3
Хронічний слизово-шкірний кандидоз	Селективний дефіцит відповіді Т-клітин на Candida- антиген. Гуморальна відповідь не порушена	Характеризується хронічним ураженням шкіри, нігтів, волосистої частини голови і слизових оболонок, що викликані Candida albicans. При цьому відповідь на інші антигени може бути не порушеною. Властиві автоімунні ендокринні захворювання.
Комбіновані Т- і В-імунodefіцити		
Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бар)	Порушення функції Т- і В-лімфоцитів. Знижений рівень Ig A, Ig E і Ig G2. Гіпоплазія тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдалин	Телеангіектазія шкірних покривів і очей; прогресуюча атаксія мозочка; рецидивуюча інфекція приносних пазух і легень вірусної й бактеріальної природи; бронхоектатична хвороба; підвищений рівень альфа-фетопротеїна. У перспективі – ураження нервової, ендокринної, судинної систем, злоякісні пухлини. Захворювання частіше за все діагностується у 5-7-річному віці однаково частіше у хлопчиків і дівчаток. У половини хворих відмічається відставання у розумовому розвитку, Деякі хворі доживають до 20 і навіть 40 років.
Синдром Віскотта-Олдріча (зчеплений з Х-хромосомою)	Порушення активації CD4+ і CD8+ клітин, продукції Ig М до пневмококів	Характерна триада - екзема, тромбоцитопенія, часті піогенні інфекційні захворювання. Згодом розвиваються автоімунні захворювання, злоякісні новоутворення, геморагічний синдром.
Імунodefіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений з Х-хромосомою).	Відсутність на Т-хелперах CD40 лі-ганд, що визначає неможливість перемикання В-клітин із синтезу Ig М на синтез імуноглобулінів інших ізотипів специфічності. Низькі рівні Ig G, А і Е	Характерні рецидивуючі бактеріальні інфекції, підвищена частота опортуністичних інфекцій, зокрема, таких, що викликані Pneumocystis carinii. Хворіють хлопчики.

Продовження таблиці

1	2	3
<i>Дефіцит системи фагоцитів</i>		
Хронічний гранулематоз	Порушення перетравлюючої активності нейтрофілів	Характеризується рецидивуючими інфекційними захворюваннями. Вірусні і паразитарні інфекції не властиві. У різних тканинах і органах (шкіра, печінка, легені) формуються гранулеми, поява яких обумовлена нездатністю нейтрофілів і тканинних макрофагів руйнувати поглинені мікроорганізми. Захворювання може виявитися вперше як у дітей у ранньому віці, так і у дорослих. Однією з ранніх клінічних ознак є гнійничкові інфільтрати у шкірі й екзематозний дерматит з типовою локалізацією навкруги рота, вух, носа. В подальшому запальні гранулеми і абсцеси можуть виникати в будь-якому органі, розвивається гепато- і спленомегалія, збільшуються лімфатичні вузли. Найчастіше уражаються легені, де розвивається затяжний гнійно-продуктивний процес, патогномонічний збудник – <i>Aspergillus fumigatus</i> .
Синдром Чедіака - Стейнбрінка - Хігасі	Втрата нейтрофілами здатності звільнювати лізосомальні ферменти при збереженні здатності до злиття фагосом і лізосом. Порушення хемотаксису	Характеризується альбінізмом, фоточутливістю шкіри і важкими рецидивуючими піогенними інфекціями, які викликані, перш за все, стрепто- і стафілококами.
Синдром гіперімунноглобулінемії (синдром Джоба)	Зниження продукції гама-інтерферону Т-хелперами; збільшення продукції IgE; звільнення гістаміну	Характеризується рецидивуючими, так званими холодними стафілококовими абсцесами, хронічною екземою, запаленням середнього вуха. Абсцеси отримали назву холодних через відсутність нормальної запальної реакції.
Дефіцит експресії молекул адгезії	Порушення адгезії і хемотаксису фагоцитів у результаті зниження експресії бета-субодиниці (95 kD) молекул адгезії LFA-1, Mo-1, p150, 95	Характеризується рецидивуючими шкірними абсцесами, ураженням шлунку й кишечника, пневмоніями, целюлітом, високим лейкоцитозом ($15-20 \times 10^6$ в 1 л) відсутністю гною. Як збудник може виступати широкий спектр мікроорганізмів.

Продовження таблиці

1	2	3
Вроджений ангіо-невротичний набряк	Недостатність інгібітору першого компоненту комплементу - C1 -інгібітору (C1-ІНГ)	Характеризується рецидивуючим набряком шкіри і слизових оболонок без ознак запалення, який найбільш часто локалізується на кінцівках, обличчі, слизових оболонках шлунку і кишечнику, глотки (зіву), гортані. Відмінностями від алергічної форми ангіоневротичного набряку є: 1) обмеженість за площею; 2) щільна консистенція; 3) біле забарвлення; 4) відносна безболісність при локалізації у шкірі; біль, нудота і діарея при набряку слизової оболонки шлунку і кишок; 5) відсутність сверблячки; 6) не часта наявність макуло-папульозного і еритематозного висипу, що не зудить; 7) відсутність асоціації з кропив'янкою. Набряк слизової оболонки кишок може бути причиною непрохідності, а набряк слизової оболонки верхніх дихальних шляхів – призвести до асфіксії.

Таблиця 51

Характеристика основних імунологічних проявів первинних імунодефіцитів

Захворювання	Імунологічні дані
Зчеплена з Х-хромосомою а-(гіпо)-гамаглобулінемія (хвороба Брутона)	1) дуже низькі рівні всіх класів Ig (G, M, A, D і E); 2) відсутність циркулюючих В-лімфоцитів; 3) відсутність термінальних центрів і плазматичних клітин у лімфатичних вузлах; 4) відсутність або гіпоплазія мигдалин; 5) збережена функція Т-лімфоцитів.
Загальний варіабельний імунодефіцит (загальна варіабельна гіпогамаглобулінемія)	1) нормальний або дещо знижений вміст циркулюючих В-лімфоцитів; 2) зниження рівня сироваткових Ig; Т-клітинна ланка, як правило, збережена, проте в деяких випадках відмічається зниження рівня Т-хелперів і підвищення рівня Т-супресорів.
Вибірковий (селективний) дефіцит імуноглобулінів (дисгамаглобулінемія)	1) сліди IgA при нормальному або зниженому рівні IgG; 2) нормальний або підвищений рівень сироваткового IgM; 3) кількість В-лімфоцитів у межах норми; 4) зниження кількості Т-хелперів і підвищення Т-супресорів у деяких хворих.

Захворювання	Імунологічні дані
Синдром Ді Джоржи (гіпо-, аплазія тимусу)	1) лімфоцитопенія; 2) зниження кількості і проліферативної активності Т-лімфоцитів; 3) зниження шкірних реакцій гіперчутливості сповільненого типу; 4) Рівень Ig у сироватці крові у межах норми, проте здатність продукувати антитіла на певні антигени знижена через відсутність Т-хелперів.
Хронічний слизово-шкірний кандидоз	Різде зниження здатності Т-лімфоцитів активуватися і продукувати лімфокіни (зокрема, фактор, що пригнічує міграцію макрофагів) у присутності антигену <i>Candida albican</i> на фоні нормальної кількості Т-лімфоцитів та їх нормальної проліферативної відповіді на фітогемаглютинін.
Атаксія-телеангіектазія (синдром Луї-Бар)	Знижений рівень Ig A, Ig E і Ig G2. Гіпоплазія тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдалин.
Синдром Віскотта-Олдріча (зчеплений з Х-хромосомою)	1) порушена продукція Ig M до бактерій, які мають капсулу (пневмококи); 2) рівень IgG у нормі. Рівень Ig A і IgE підвищений; 3) ізогемаглютиніни знижені або відсутні; 4) кількість В-лімфоцитів у нормі.
Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М (зчеплений з Х-хромосомою)	1) відсутність на Т-хелперах CD40 ліганду; 2) низькі рівні IgG, A і E.
Хронічний гранулематоз	1) у НСТ-тесті виявляється порушення кисень-залежного метаболізму нейтрофілів; 2) функція В- і Т-клітин, а також рівень комплементу залишаються у межах норми.
Синдром Чедіака - Стейнб-рінка - Хігасі	1) порушення хемотаксису і фагоцитозу нейтрофілів на фоні нормальної функції В- і Т-клітин, а також рівня комплементу; 2) дефіцит природних кілерів.
Синдром гіперімуногло-булінемії (синдром Джоба)	1) порушення хемотаксису нейтрофілів при збереженні їх поглинальної й перетравлюючої активності; 2) підвищення функції Т-хелперів 2-го типу; 3) рівень сироваткового IgE різко підвищений, що може супроводитися еозінофілією.
Дефіцит експресії молекул адгезії	Лейкоцитоз ($15-20 \times 10^6$ в 1 л)
Вроджений ангіоневротичний набряк	Зниження рівня або функції C1-ІНГ і інактиваторів C2, C4.

При імунологічному дослідженні (мінімум двократному) виявляють:

1) дуже низькі рівні всіх класів Ig (G, M, A, D і E) сироваткова концентрація IgG < 200 мг/дл, IgA, IgM < 20 мг/дл; 2) відсутність циркулюючих В-лімфоцитів (<1% за даними імуофлуоресценції з моноклональними антитілами до CD19-22 або CD72); 3) відсутність термінальних центрів і плазматичних клітин у лімфатичних вузлах; 4) відсутність або гіпоплазію мигдалин; 5) збережену функцію Т-лімфоцитів.

При цьому захворюванні виявляються пре-В-клітини, але вони не здатні диференціюватися у зрілі В-лімфоцити унаслідок мутації гена тирозинкінази – важливого білка, що бере участь у трансдукції сигналу при дозріванні В-лімфоциту (табл. 59).

Лікування. Хворі з СГГГ потребують довічної замісної терапії антитіловмісними препаратами.

Схема замісної імунотерапії у режимі насичення:

- ВІГ: 2 рази на тиждень у дозі 0,1- 0,2 г/кг ваги хворого, у місячній дозі до 1,2 г/кг ваги хворого.

- Нативна плазма: 2 рази на тиждень у дозі 15 - 20 мл/кг ваги хворого, у місячній дозі до 120 мл/кг ваги хворого.

Схема підтримуючої замісної імунотерапії:

- ВІГ: 1 раз на місяць у дозі 0,1 - 0,2 г/кг ваги хворого.

- Нативна плазма: 1 раз на місяць у дозі 15 - 20 мл/кг ваги хворого.

- Контроль ефективності – рівень IgG не менше 3 г/л.

Антибактеріальна терапія. Епізоди бактерійних інфекційних ускладнень при ВГГГ вимагають антибактеріальної терапії, як правило, парентеральної.

Як приклад імунної відповіді при дефіциті гуморального (В-ланки) імунітету приводимо історію хвороби хворого С., 12 років, що страждає природженою гіпогамаглобулінемією (синдромом Брутона) та знаходиться на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі (табл. 52).

Хворий С., 12 років, з раннього дитинства страждає природженою гіпогамаглобулінемією (синдромом Брутона), регулярно отримує внутрішньовенний імуноглобулін (ВІГ).

На імунограмі спостерігається різке зниження рівня В-лімфоцитів, реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ), зниження Ig G і Ig M, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення показників фагоцитозу і бактерицидних властивостей фагоцитів.

Діагноз: природжена гіпогамаглобулінемія (синдром Брутона).

Лікування: підтримуюча замісна імунотерапія пентаглобін 200 мл в/в краплинно 1 раз на місяць або біовен 5% 50 мл в/в краплинно 1 раз на місяць.

Таблиця 52

Імунограма хворого С., 12 років

Показник		Результат		Норма					
Гемоглобін		130		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л					
Еритроцити		3,8		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л					
Тромбоцити		240		150 – 320х10 ⁹ /л					
ШОЕ		28		2 – 15 мм /год.					
Лейкоцити		11,3		4 – 9х10 ⁹ /л					
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80	
73	5	68	4	1	8	14	0	0	
8250	560	7490	450	110	900	1582	0	0	
Імунологічні показники		Результат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Результат	Норма (Од СІ)	
Т- лімф. CD-3	% Абс. число	69 1090	50 – 80 1000-2200	Ig G			1,47	8,0-18,0 г\л	
Т- хелп. CD-4	% Абс. число	35 553	33-46 309-1571	Ig M			0,1	0,2-2,0 г\л	
Т- супрес. CD-8	% Абс. число	30 474	17-30 282-999	Ig A			0,5	0,3-3,0 г\л	
ІРІ	CD-4/CD-8	1,16	1,4-2,0	ЦІК			45	30 – 50 Од. опт. щільн.	
НК-клі- тини CD-16	%	25	12 – 23	Поглиняльна активність	ФЧ		83	60 – 80%	
	Абс. число	395	72-543		ФІ		3,9	1,5 – 3,5	
В-лімф. CD-22	%	6	17-31	НСТ -тест	спон.		13	до 10%	
	Абс. число	95	109-532		Інд.		31	-	
РБТЛ	спон.	9	до 10%	Комплемент	рез.		18	16%	
	інд.	60	50-70%		СН-50		45	30 – 60 гем. Од/мл	

Імунодефіцит з підвищеним вмістом імуноглобуліну М.**Гіпер-IgM синдром (Шифр МКХ-10 D80.5)**

Цим шифром слід користуватися при встановленні у хворого діагнозу агамаглобулінемії з підвищеним вмістом IgM.

Агамаглобулінемія з гіпер-IgM (АГГ IgM) - первинний імунодефіцитний стан, що виявляється у осіб будь-якої статі повторними бактерійними інфекціями.

Пацієнтів з АГГ IgM характеризує висока частота хронічних і рецидивуючих гнійно-запальних бактерійних інфекцій різної локалізації. Стійкість до вірусних інфекцій у цілому збережена, хоча зустрічаються випадки

важких ентеровірусних полірадикулоневритів і поствакцинального поліомієліту. Для хворих з АГГ IgM типові гіперплазія піднебінних мигдалин і периферичних лімфовузлів, гепатоспленомегалія, постінфекційне відставання у фізичному розвитку, артрити, агранулоцитоз.

Імунологічне дослідження - виявлення (мінімум двократне) сироваткової концентрації IgG < 200 мг/дл, IgA < 5 мг/дл при IgM вище 300 мг/дл (табл. 51).

У частини дітей з віком може відбуватися зниження рівнів IgM нижче 300 мг/дл, а потім і падіння IgM нижче за нормальні вікові значення, діагноз при цьому слід переглядати на загальну варіабельну гіпогамаглобулінемію (шифр D80.0). Захворювання може виникати у будь-якому віці, хоча найчастіше маніфестує у ранньому віці.

По суті, АГГ IgM є варіантом спадкової гіпогамаглобулінії (шифр D80.0) і вимагає такого ж комплексу лікувально-діагностичних заходів, як СГГГ.

Загальна варіабельна імунна недостатність (ЗВІН, загальна варіабельна гіпогамаглобулінемія) (Шифр МКХ-10 D83.0)

ЗВІН – первинний імунodefіцитний стан, що виявляється у осіб будь-якої статі повторними бактерійними інфекціями, лабораторна діагностика якого ґрунтується на виявленні (мінімум двократному) сумарної сироваткової концентрації IgG, IgA, IgM < 300 мг/дл. Захворювання може виникати в будь-якому віці, хоча у дітей найчастіше маніфестує у ранньому віці. По суті, ЗВІН є варіант спадкової гіпогамаглобулінії (D80.0) і вимагає такого ж комплексу лікувально-діагностичних заходів як ВГГГ.

Специфічний дефект - зниження рівня IgM, IgA, IgG. Кількість В-лімфоцитів у нормі або дещо знижена. Дефіцит антитілоутворення. Часто виявляються дефекти функції Т-лімфоцитів.

Локалізація дефекту в хромосомі: 6p21.3.

Клінічні особливості. За клінічною картиною дуже нагадує гіпогамаглобулінемію Брутона (рецидивуюча піогена інфекція легенів), проте основна відмінність полягає у тому, що захворювання розпочинається, не у дитячому віці, а, як правило, на 15 - 35-у році життя. Спостерігаються хвороби шлунку і кишок. Стійкість до вірусних інфекцій у цілому збережена, хоча зустрічаються випадки важких ентеровірусних полірадикулоневритів і поствакцинального поліомієліту. Для хворих із ЗВІН типові артрити, агранулоцитоз.

Хворіють представники обох статей.

При імуно-лабораторному обстеженні виявляють: 1) нормальний або дещо знижений вміст циркулюючих В-лімфоцитів; 2) зниження синтезу і/або секреції імуноглобулінів, що виявляється зниженням рівня сироваткових Ig; 3) Т-клітинна ланка, як правило, збережена, проте в деяких випадках спостерігається зниження рівня Т-хелперів і підвищення рівня Т-супресорів.

У 25 - 30% випадків відмічаються такі додаткові симптоми: 1) мальабсорбція з частим порушенням всмоктування ціанкобаламіну (вітаміну В12); 2) наявність лямбліозу; 3) непереносимість лактози; 4) аномалії ворсинок тонкої кишки (табл. 50).

У хворих із загальною варіабельною гіпоімуноглобулінемією часто розвивається автоімунна патологія.

Лікування. Хворі із ЗВІН потребують довічної замісної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном (ВІГ). При його недоступності у лікуванні може бути використана нативна плазма.

Замісна терапія у дитини з вперше виявленим діагнозом ЗВІН (або у тих, що не отримували раніше адекватної замісної імунотерапії), а також після всіх серйозних інфекційних епізодів, повинна проводитися у режимі насичення. Лише по досягненню у дитини рівнів IgG не нижче 400-600 мг/дл і при придушенні активності інфекційного процесу, можна переходити на режим підтримуючої профілактичної імунотерапії.

Залежно від тяжкості бактерійних ускладнень застосовується антибактеріальна терапія. Є дані про ефективність застосування мієлопіду.

Скороминуча гіпогамаглобулінемія дітей (СГД) (повільний імунологічний старт) (Шифр МКХ-10 D 80.7)

СГД (синоніми: транзиторна дитяча гіпогамаглобулінемія, транзиторна гіпогамаглобулінемія раннього віку) – імунодефіцитний стан, діагноз якого виставляється дітям у віці від 1 року до 5 років при зниженні сироваткової концентрації одного або декількох ізотипів імуноглобулінів IgG < 500 мг/дл, IgA < 20 мг/дл, IgM < 40 мг/дл при виключенні інших імунодефіцитних станів.

Специфічний дефект: низькі рівні Ig.

СГД є доброякісним імунодефіцитним станом і по суті затяжним (пролонгованим) варіантом фізіологічного стану гіпогамаглобулінемії,

яка властива дітям у віці 3 - 6 місяців, коли запаси отриманих внутрішньо-утробних материнських IgG виснажуються, а власний синтез ще недостатній.

Такий «природний імунодефіцитний стан» зустрічається у 5 – 8 % грудних дітей і звичайно проходить до 1,5 - 4 років. Характерна наявність незміненних лімфатичних вузлів і мигдалин. СГД може виявлятися у практично здорових дітей як випадкова знахідка. Проте у дітей із СГД може спостерігатися підвищена частота респіраторних інфекцій, інфекцій ЛОР-органів, шкіри, слизових оболонок, сечостатевої і кишкових інфекцій.

Клінічні особливості. Рецидивуючі гнійні захворювання, у сім'ях – часто імунодефіцит. Початок захворювання з 3 - 5 місяців до 2 - 4 років. Захворювання характеризується тим, що здорова (частіше всього 5 - 6-місячна) дитина раптово, без видимих причин починає хворіти на рецидивуючі піогенні інфекції нирок, дихальних шляхів (табл. 50).

Лікування. СГД за визначенням закінчується одужанням і не вимагає патогенетичної імунокорекції. Лікування зводиться до усунення зрідка виникаючих клінічних проявів захворювання, головним чином, інфекцій. В деяких випадках показана симптоматична замісна терапія ВіГ.

Селективний дефіцит імуноглобулінів (дисгамаглобулінемія)

Специфічний дефект: зниження рівня Ig.

Клінічні особливості. Захворювання обумовлено зниженням у сироватці крові рівня одного-двох, але не трьох основних класів Ig при нормальному або підвищеному вмісті інших. Частіше за все зустрічається селективний дефіцит IgA (1:500-700 осіб) і рідко IgG і IgM.

Найважчі клінічні прояви спостерігаються при зниженні рівня IgG2. Можуть хворіти дорослі.

Вибірковий дефіцит імуноглобуліну А (ВД IgA) (Шифр МКХ-10 D 80.2)

Вибірковий дефіцит імуноглобуліну А (ВД IgA, синонім – селективна недостатність імуноглобуліну А) – первинний імунодефіцитний стан, що характеризується виявленням у дітей старше за 1 рік сироваткової концентрації IgA < 0,5 г/л при відсутності ознак інших імунодефіцитних станів (наприклад, атаксії-телеангіоектазії).

Вибірковий дефіцит імуноглобуліну А може виявлятися у практично

здорових людей як випадкова знахідка. Проте цьому імунодефіциту супроводить підвищена частота респіраторних інфекцій, інфекцій ЛОР - органів, шкіри, слизових оболонок, сечостатевих і кишкових інфекцій. Крім підвищеної сприйнятливості до інфекцій, ВД IgA приводить до алергії (атопічного дерматиту і бронхіальної астми), ВД IgA супроводить підвищена частота автоімунних захворювань (склеродермії, ревматоїдного артриту, вітиліго та ін.).

При імунологічному дослідженні виявляють: 1) сліди IgA при нормальному або зниженому рівні IgG; 2) нормальний або підвищений рівень сироваткового IgM; 3) кількість В-лімфоцитів у межах норми; 4) зниження кількості Т-хелперів і підвищення Т-супресорів у деяких хворих. Причина цього імунодефіциту може бути пов'язана з порушенням перемикання синтезу з IgG на IgA (табл. 50).

Лікування. ВД IgA відноситься до первинних дефектів імунітету, що не коригуються. Лікувальні заходи зводяться до лікування вторинних ускладнень інфекційної, алергічної або автоімунної природи, а також активації ланок імунітету, які підлягають зберіганню, в цілях компенсації (перекриття дефекту продукції IgA). Подібна імуностимуляція проводиться за показаннями (головним чином, у зв'язку з клінічними проявами зниженої протиінфекційної опірності).

Препарати, що рекомендуються і курси імуномодельючої терапії:

Бронхомунал вранці натщесерце по 3,5 мг 1 раз на день (10 - 30 днів). У подальші 3 місяці по 1 капсулі на день протягом 10 днів кожного місяця.

Рибомуніл разова доза складає 3 пігулки або гранулят з одного паке- тика, заздалегідь розчинений у воді. Препарат приймають вранці натще 1 раз на день. У перших 3 тижні лікування – у перші 4 дні кожного тижня. У подальших 2 - 5 місяців – у перші 4 дні кожного місяця.

Ліконтід призначають дітям від 1 до 3 років:

- перший курс: по 1 пігулці по 1 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;
 - другий курс: по 1 пігулці по 1 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;
 - третій курс: по 1 пігулці по 1 мг вранці протягом 10 днів.
- дітям від 3 до 12 років:
- перший курс: по 5 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;
 - другий курс: по 5 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;
 - третій курс: по 5 мг вранці протягом 10 днів.

- дітям старше 12 років:

- перший курс: по 10 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;
- другий курс: по 10 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва;
- третій курс: по 10 мг вранці протягом 10 днів.

Нуклеїнат натрію по 0,2 г 3 рази на день протягом 21 дня.

Як приклад імунної відповіді при дефіциті гуморального (В-ланки) імунітету приводимо історію хвороби хворої Б., 14 років (табл. 53), що страждає на селективний дефіцит імуноглобуліну А та знаходиться на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі.

Хвора з дитячого віку часто хворіє на пневмонію, пієлонефрит, цистит, виявлений оро-фарингіальний кандидоз. У дитинстві хворій поставлений діагноз селективний дефіцит імуноглобуліну А.

На імунограмі виявлений нейтрофільний лейкоцитоз, різке зниження рівня Ig А, збільшення рівня IgM, зниження імуно-регуляторного індексу за рахунок зменшення Т-хелперів, деяке посилення показників фагоцитозу і зниження активності фагоцитів.

Діагноз: селективний дефіцит імуноглобуліну А.

Лікування:

1) інтраконазол (інтрунгар) 100 мг через день 4 місяці, потім 2 рази на тиждень ще до 1 місяця всередину;

2) лісобакт - антисептик для місцевого застосування, призначають розсмоктувати по 2 таб. 3-4 рази/день на протязі 8 днів;

3) лікопід по 10 мг вранці протягом 10 днів, 2 тижні перерва, 3 курси;

4) поліоксидоній 12 мг (свічки) 1 раз на 3 дні, № 10;

Імунореабілітація

5) респіброн по 1 піг. у день під язик, курс – 10 днів, 20 днів перерва, протягом 3 місяців;

6) тималін по 1 мл підшкірно через добу, № 10;

7) рибомуніл по 3 піг. ордноразово вранці за 1 годину до їжі 4 дні кожного тижня, протягом 3 тижнів.

Таблиця 53

Імунограма хворої Б., 14 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		120		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,6		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		220		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		22		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		12,1		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
72	6	66	2	1	10	15	0	0
8710	730	7980	240	120	1200	1820	0	0
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	65	50 – 80	Ig G			5,8	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	1183	1000-2200					
Т- хелп.	%	31	33-46	Ig M			2,45	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	564	309-1571					
Т- супрес.	%	30	17-30	Ig A			0,11	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	546	282-999					
ІРІ	CD–4/CD– 8	1,03	1,4-2,0	ЦІК			51	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клі- тини CD-16	%	35	12 – 23					
	Абс. число	637	72-543	Поглиняльна активність		ФЧ	84	60 – 80%
В-лімф. CD-22	%	1	17-31			НСТ -тест	ФІ	3,7
	Абс. число	18	109-532	спон.	4		до 10%	
РБТЛ	спон.	-	до 10%		Інд.	9	-	
	інд.	10	50-70%		рез.	5	16%	
				Комплемент	СН-50	50	30 – 60 гем. Од/мл	

Дефіцит клітинної (Т-ланки) імунітету

*Синдром Ді Джорджи (гіпо-, аплазія тимусу).
(Шифр МКХ-10 D 82.1)*

Синдром Ді Джорджи (СДД) - ізольований Т-клітинний імунodefіцит. Характеризується тріадою клінічних проявів: гіпоплазія тимусу і/або параситоподібних залоз і вродженою вадою серця. Складає 5 - 10% загальної кількості первинних імунodefіцитів.

Специфічний дефект. Дісембріогенез: вада розвитку третьої-четвертої глоткових кишень, що виникає між шостим і десятим тижнями гестації,

що приводить до порушення розвитку тимусу, щитоподібної і парашитоподібних залоз, до вади розвитку лицьових структур, вроджених вад серця з ураженням дуги аорти.

Локалізація дефекту в хромосомі: 22qII.

Клінічні особливості. У більшості хворих відмічаються диспластичні риси обличчя. Найбільш характерні диспластичні вушні раковини, гіпертелоризм, широке перенісся, “риб'ячий рот”, антимонголоїдний розріз очей. У частини дітей спостерігаються і грубіші аномалії, такі як мікрогнатія і незарощення твердого і м'якого піднебіння. Гіпокальціємія різного ступеня тяжкості і відсутність тіні вилочкової залози при рентгенографії грудної клітини відносяться до частих проявів. Гіпопаратиреоїдизм виявляється гіпокальціємічними судомами, які виникають з перших днів життя. У всіх хворих відмічається затримка розумового розвитку. Вроджені вади серця і магістральних судин також відносяться до найбільш характерних і важких ознак захворювання. Т-клітинний імунodefіцит приводить до рецидивуючих вірусних, паразитарних, бактеріальних інфекцій і мікозів. Проте рівень сироваткових імуноглобулінів у таких хворих не порушений. У дітей можуть виникати незвичайні, аж до смертельного виходу, реакції при вакцинації живими, атенуйованими вакцинами вірусу кору, поліомієліту, при вакцинації БЦЖ (табл. 51).

Імунологічні дослідження: 1) лімфоцитопенія; 2) зниження кількості і проліферативної активності Т-лімфоцитів; 3) дисоціація між пониженими рівнями Т- і NK-клітин і підвищеним вмістом В-лімфоцитів; 4) нормальні або підвищені рівні антитіл; 5) зниження шкірних реакцій гіперчутливості сповільненого типу. Здатність продукувати антитіла на визначені антигени знижена через відсутність Т-хелперів.

Лікування. Використовуються пересадка тимусу; введення гормонів тимусу із замісною метою; симптоматична терапія. За наявності тяжких вад, що в основному визначають прогноз для життя, пересадка тимусу вважається недостатньо обґрунтованою. Якщо пацієнт переживає 6-місячний вік, спостерігається поступове спонтанне відновлення Т-клітинного імунітету.

Як приклад імунної відповіді при дефіциті клітинного (Т-ланки) імунітету приводимо історію хвороби хворого К., 8 років, що страждає на ізольований Т-клітинний імунodefіцит, синдром Ді Джорджи та знаходиться на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі (табл. 54).

Хворий К., 8 років, з раннього дитинства часто страждає на вірусні захворювання, 3 – 4 рази на рік ОРВІ, лікування кору проводилося в ОПІТ дитячої інфекційної лікарні, переніс мононуклеоз, є хронічне рецидивуюче герпетичне ураження шкіри обличчя, виділені кандиди у калі. У 4 місяці оперований з приводу вродженої вади серця, незарощення міжшлуночкової перетинки. Встановлений діагноз: синдром Ді Джорджі.

На представленій імунограмі у хворого К., 10 років, спостерігається різке пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, лімфоцитопенія, зниження кількості Т-лімфоцитів; дисоціація між пониженими рівнями Т- і NK-клітин і підвищеним вмістом В-лімфоцитів, нейтрофільний лейкоцитоз з явищами незавершеного фагоцитозу, зниженням активності фагоцитів; незначне підвищення рівня Ig M.

Лікування:

1) фамцикловір 0,25 г всередину 2 рази на день протягом 8-12 міс.; герпесвір (мазь) змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 4 рази на день 7 дів при загостренні захворювання;

2) віферон-2 (500 тис. МО інтерферону) по 1 свічки 2 рази на день 10 днів, потім 3 рази на тиждень по 2 свічки в день до 2,5 міс; вірогель - змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 2 рази на добу, 5 - 7 дів;

3) при загостренні герпесу призначають специфічний (протигерпетичний) імуноглобулін в перші 2 дні по 3,0 мл 2 рази на день, далі - по 1,5-3,0 мл кожний день в/м. На курс - від 15 до 45 мл.

4) поліоксидоній 6 мг на добу в перші 5 днів кожний день, а потім через день, № 10. Далі йде підтримуюча терапія - по 6 мг 2 рази на тиждень на протязі місяця;

5) інтраконазол (інтругар) 100 мг 2 рази на тиждень 1 місяць.

Імунореабілітація:

6) ронколейкін в/в крапельно на протязі 4 - 6 годин в дозі 500 тис. МО з інтервалом 2-3 дні № 2-3 у міжприступний період;

тималін по 1 мл підшкірно через добу, № 10;

7) циклоферон - індуктор інтерферону - 12,5% розчин для ін'єкцій - 2 мл, разова доза 0,25 г в/м на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу. Призначають після інтерферонотерапії.

Таблиця 54

Імунограма хворого К., 8 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		125		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,6		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		210		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		25		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		10,5		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр.	Пал.\яд.	Сегм.	Еоз.	Баз.	Мон.	Лімф.	БГЛ	Плаз.
43 – 71 %	1 – 4 %	яд.	0,5 – 5%	0 – 1%	3 – 9%	25 – 37%	1-5%	0 – 1%
2000-6500	80-400		80-370	20-80	90-720	1600-3000	80-500	20-80
74	5	80	9	1	5	10	1	
7770	530	7240	950	110	530	1050	110	
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од CI)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од CI)
Т- лімф.	%	30	50 – 80	Ig G			15,0	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	315	1000-2200					
Т- хелп.	%	20	33-46	Ig M			3,2	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	210	309-1571					
Т- супрес.	%	10	17-30	Ig A			2,9	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	105	282-999					
ІРІ	CD–4/CD– 8	2,0	1,4-2,0	ЦІК			54	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клі- тини CD-16	%	5	12 – 23					
	Абс. число	53	72-543	Поглиняльна активність		ФЧ	89	60 – 80%
В-лімф. CD-22	%	65	17-31	НСТ -тест		ФІ	4,6	1,5 – 3,5
	Абс. число	683	109-532			спон.	9	до 10%
РБТЛ	спон.	-	до 10%			Інд.	17	-
	інд.	1	50-70%			рез.	8	±16%
				Комплемент		СН-50	45	30 – 60 гем. Од/мл

Лімфоцитарна дисгенезія**(Синдром Незелофа, французький тип). (Шифр МКХ-10 D81.4)**

Лімфоцитарна дисгенезія (синдром Незелофа) – кількісна і якісна недостатність Т-системи у результаті атрофії тимусу і лімфатичних вузлів. Порушене дозрівання попередників Т-лімфоцитів, що веде до їх функціональної неповноцінності; аутосомно-рецесивний тип успадкування. Характеризується відсутністю клітинних реакцій імунологічного захисту при нормальному вмісті імуноглобулінів у плазмі крові. Виявляється у перші тижні і місяці життя, рудиментарний тимус; мала кількість тимоцитів; відсутні тільця Хасселла.

Клінічні прояви: спостерігається затримка зростання, розвитку дитини, затяжний септичний процес з гнійно-запальними вогнищами у внутрішніх органах і шкірі; рецидивуюча пневмонія, діарея, екзема, лімфаденіти, гіперплазія лімфоїдної тканини.

Виражена схильність до інфекційних агентів: бактерій (туберкульоз, лістерії, кишкова паличка, сальмонели), вірусів: (герпес, Епштейн-Бар, аденовіруси, ентеровіруси), найпростіших (пневмоцисти, токсоплазми, криптоспоридіуми) і грибів (кандида, криптококи, нокардія).

Імунологічне дослідження: у периферичній крові спостерігається лімфоцитопенія, вкрай низький рівень Т-лімфоцитів; В-лімфоцити у нормі; різко пригнічена реакція бласттрансформації лімфоцитів; слабо виражена реакція гіпечутливості сповільненого типу. Вміст імуноглобулінів всіх класів у крові – у межах норми або підвищений. Понижено утворення специфічних імуноглобулінів.

Діти частіше гинуть у перші місяці життя від сепсису.

Лікування: трансплантація стовбурових клітин.

Хронічний слизово-шкірний кандидоз

Специфічний дефект. Селективний дефіцит відповіді Т-клітин на Candida- антиген. Гуморальна відповідь не порушена.

Клінічні особливості. Характеризується хронічним ураженням шкіри, нігтів, волосистої частини голови і слизових оболонок, які викликає *Candida albicans*. У основі захворювання лежить унікальний дефект реагування Т-ланки імунітету: на фоні нормальної кількості Т-лімфоцитів і їх нормальної проліферативної відповіді на фітогемаглютинін відмічається різке зниження здатності Т-лімфоцитів активуватися і продукувати лімфокіни (зокрема, чинник, що пригнічує міграцію макрофагів) у присутності антигену *Candida albicans*. При цьому відповідь на інші антигени може бути не порушеною. Шкірні тести гіперчутливості сповільненого типу на антиген *Candida* також негативні. Разом з тим, гуморальна відповідь на антиген *Candida* не порушена. Характерні автоімунні ендокринні захворювання (табл. 50, 51).

У лікуванні використовують симптоматичну протимікозну терапію. Є вказівки на застосування трансфер-фактора і пересадки тимусу.

Комбіновані Т- і В-імунодефіцити

Частота – 10 - 25% загальної кількості первинних імунодефіцитів.

Тяжкий комбінований імунодефіцит Х-зчеплений тип

Специфічний дефект. Порушення диференціювання стовбурової клітини у В- і Т-лімфоцитах. Дефект гама-ланцюга рецептору до ІЛ-2 на Т-лімфоцитах. Гама-ланцюг – трансдуктор сигналу при зв'язуванні рецептору з ІЛ-2.

Аутосомно-рецесивний тип.

Специфічний дефект. Мутація гена тирозинкінази ZAP-70 – трансдуктора сигналу в Т-лімфоцитах, необхідного для їх проліферації. Характерна відсутність CD8+ клітин у периферичній крові.

Локалізація дефекту в хромосомі: Xq 13-21.1.

Клінічні особливості. Рецидивуючі інфекційні захворювання, схуднення, затримка розвитку. Характерні лімфопенія і гіпоплазія тимусу. Кількість і функція Т-лімфоцитів знижена. Гіпогамаглобулінемія, зниження рівня В-лімфоцитів. Знижені шкірні тести і продукція антитіл. Хворі вмирають у перші 1 - 2 роки життя від вірусної, бактеріальної, протозойної інфекції або мікозу.

Лікування. Трансплантація кісткового мозку, антибіотикотерапія, внутрішньовенна імуноглобулінотерапія, пересадка клітин ембріональної печінки і тимусу.

Атаксія - телеангіоектазія (синдром Луї-Бар) (шифр МКХ-10 G11.3),

аутосомно-рецесивний тип успадкування

Специфічний дефект. Порушення функції Т- і В-лімфоцитів. Знижений рівень Ig A, Ig E і IgG. Гіпоплазія тимусу, селезінки, лімфатичних вузлів, мигдалин. В сироватці виявляють дуже високий рівень α -фето-протеїна.

Локалізація дефекту в хромосомі: Pq 22.3 (atm).

Клінічні особливості. Телеангіоектазія шкірних покривів і очей; прогресуюча атаксія мозочка; рецидивуюча інфекція приносових пазух і легенів вірусної і бактеріальної природи; бронхоектатична хвороба; підвищений рівень альфа-фетопротеїну. У перспективі – ураження

нервової, ендокринної, судинної систем, злоякісні пухлини. Захворювання частіше за все діагностується в 5 - 7-річному віці однаково більш часто у хлопчиків і дівчаток. У половини хворих відмічається відставання у розумовому розвитку, адинамія, обмеженість інтересів. Деякі хворі доживають до 20 і навіть до 40 років (табл. 50, 51).

Лікування. Симптоматичні засоби. Пересадка кісткового мозку. Гормони тимусу. Внутрішньовенна імуноглобулінотерапія.

Як приклад імунної відповіді при комбінованому імунодефіциті приводимо історію хвороби хворої Ж., 9 років, що страждала на атактичну телеангіоектазію (синдром Луї-Бар), та находилася на обстеженні у міському дитячому імунологічному центрі (табл. 55).

Хвора з раннього дитинства часто хворіла на бактерійні (пневмонія, хронічний бронхіт, синусит) і вірусні захворювання (часті, більше 3 разів на рік ОРВІ, хронічний рецидивуючий герпес з ураженням губ, шкіри обличчя), дисбактеріоз кишечника, кандидоз слизових оболонок стравоходу, гортані, трахеї, кишечника. З 5 років спостерігалась атаксія, періодично турбували носові кровотечі із-за телеангіоектазій у порожнині носа. У 9 років у хворої виникла саркома лівого колінного суглобу, що привела до смерті. Хворій ставився діагноз: спадковий комбінований Т- і В-імунодефіцит: атактична телеангіоектазія (синдром Луї-Бар).

Імунограма хворої Ж., 9 років: виявлено різке пригнічення Т- і В-клітинної ланок імунітету (комбінований імунодефіцит), зокрема Т- цитотокс. CD-8, натуральних кілерів CD-16, В-лімфоцитів CD-19; зменшення утворення IgG, IgA, нейтрофільний лейкоцитоз з тенденцією до зниження активності фагоцитів.

Лікування:

1) задаксін (тимозину альфа-1) п/ш підшкірно, по 1,2 мл (1 флакон - 1,6 мг, терапевтична доза - 900 мкг/м²) двічі на тиждень, з 3-4-денними проміжками між ін'єкціями, курс 6 - 12 міс.

2) лаферон (лаферобіон) в/м по 2 млн. МО 3 рази на тиждень, 4 - 6 тижнів.

3) фамцикловір 0,25 г всередину 2 рази на день протягом 8-12 міс.; герпесвір (мазь) змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 4 рази на день, 7 діб при загостренні захворювання;

Імунореабілітація:

4) імунофан 0,005% 1 мл п/ш 2 рази на тиждень, курс 15 ін'єкцій.

5) циклоферон - індуктор інтерферону - 12,5% розчин для ін'єкцій - 2 мл, разова доза 0,25 г в/м на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу. Призначають після інтерферонотерапії.

Таблиця 55

Імунограма хворої Ж., 9 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		90		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,0		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		190		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		28		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		12,2		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
82	6	79	1	2	3	12	0	
10000	730	9270	120	240	370	1460	0	
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	55	50 – 80	Ig G			5,8	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	803	1000-2200					
Т- хелп.	%	42	33-46	Ig M			2,2	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	613	309-1571					
Т- супрес.	%	10	17-30	Ig A			0,2	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	146	282-999					
ІРІ	CD-4/CD-8	4,2	1,4-2,0	ЦІК			24	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клі- тини CD-16	%	5	12 – 23	Поглиняльна активність		ФЧ	78	60 – 80%
	Абс. число	73	72-543			ФІ	3,6	1,5 – 3,5
В-лімф.	%	35	17-31	НСТ -тест		спон.	7	до 10%
CD-22	Абс. число	380	109-532			Інд.	12	-
РБТЛ	спон.	2	до 10%			рез.	5	16%
	інд.	10	50-70%	Комплемент	СН-50	40	30 – 60 гем. Од/мл	

Синдром Віскотта-Олдріча (СВО, імунодефіцит, зчеплений з Х-хромосою) (шифр МКХ-10 D 82.0)

СВО - первинний імунодефіцитний стан Х-зчепленого типу, що виявляється тріадою симптомів, які визначаються у хлопчиків з раннього віку: 1) підвищеною сприйнятливістю до інфекційних захворювань (часті ОРЗ, бронхолегеневі інфекції, інфекції ЛОР-органів, шкіри, слизових оболонок, сечовивідних шляхів і ШКТ); 2) геморагічним синдромом, обумовленим тромбоцитопенією; 3) атопічним дерматитом і екземою.

Специфічний дефект. Порушена активація CD4+ і CD8+ клітин. Порушення продукції IgM до капсульованих бактерій (пневмококи).

Рівень IgG у нормі. Рівень IgA і IgE підвищений. Ізогемаглютиніни понижені або відсутні. Кількість В-лімфоцитів, як правило, у нормі.

Локалізація дефекту в хромосомі: Xp11.23-11.3 X-хромосоми.

Клінічні особливості. Перші прояви можливі з 2 – 5 місячного віку, спостерігається триада – екзема, тромбоцитопенія, часті піогенні інфекційні захворювання. Згодом розвиваються аутоімунні захворювання, злоякісні новоутворення, геморагічний синдром (мелена, пурпура, носові кровотечі). З віком можлива стабілізація стану (табл. 51).

Імунологічні дослідження: зниження рівня гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів, підвищення рівня еозинофілів; зміни рівнів сироваткових імуноглобулінів (низький IgM, нормальний IgG, високий IgA, дуже високий IgE). Т-клітинні показники при СВО варіабельні та їх інтерпретація може бути утруднена (табл. 50).

Лікування. Пересадка кісткового мозку. У хворих, схильних до кровотеч, з метою зниження геморагічних проявів рекомендується проведення спленектомії, симптоматична терапія, коректори Т- і В-ланки імунітету.

Корекція анемії: проведення замісної терапії еритромасою при зниженні Нв<50 мг%. Інтенсивна кровозамісна терапія показана при масивних кровотечах. З метою уникнення розвитку можливої реакції “трансплантат проти господаря” у хворих з глибоким падінням Т-клітинного імунітету кров для переливання повинна бути піддана попередньому опромінюванню у дозі 300 радій.

Для лікування atopічного дерматиту застосовуються стероїдні мазі і креми (гидрокортизон, адвантан, елоком і ін.).

Стан дітей зі СВО відрізняється нестабільністю, тому необхідно виробити оптимальний режим стаціонарного і амбулаторного лікування. Слід по можливості ізолювати хворого в окремий бокс у період перебування у стаціонарі через небезпеку контакту з респіраторно-вірусною і нозокоміальною флорою. По тих же причинах хворим зі СВО протипоказане знаходження у дитячому колективі. Не слід проводити щеплення живими вірусними вакцинами і препаратами, що містять полісахаридний антиген.

Синдром Німегена

Синдром Німегена є формою комбінованого імунодефіциту, ендемічною для України. Характерний аутосомно-рецесивний тип успадкування – мутація гену, який розміщений у 8 хромосомі. Порушення репарації веде до нагромадження ушкоджень ДНК. Діти з синдромом Німегена часто слов'янського походження.

Клінічна картина: мікроцефалія, яка з віком прогресує. Ушкодження головного мозку: субарахноїдальні кисти, агенезія мозолистого тіла, гідроцефалія; «птахоподібне» обличчя – низьке чоло, вилиці, що виступають, великий ніс, порівняно великі та диспластичні вуха. Затримка фізичного розвитку, затримка формування вторинних статевих ознак, олігофренія. Порушення пігментації у вигляді плям “кави з молоком”. Іноді теленгектазії, пігментні невуси, капілярні чи кавернозні гемангіоми. Передчасна сивина. Аномалії розвитку інших систем. Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів, з формуванням бронхоектазів. Причина смерті – злоякісні утворення: лімфоми, гострий лімфобластний лейкоз, лімфогранулематоз.

Імунологічне дослідження: лімфопенія, переважно за рахунок CD4+ лімфоцитів; інверсії відношення CD4+/CD8+; підвищення вмісту NK-клітин; дефіцит IgA; дефіцит субкласів IgG до гіпогамаглобулінемії; IgM норма чи навіть підвищені.

Лікування: трансплантація стовбурових клітин.

***Імунодефіцит з підвищеним рівнем імуноглобуліну М
(зчеплений з Х-хромосою) (шифр МКХ-10 D81.0).***

Х-зчеплена форма імунної недостатності з аномалією ліганду CD40 і гіперімуноглобулінемією М є комбінованим первинним імунодефіцитом.

Специфічний дефект. Відсутність на Т-хелперах CD40 ліганда. Взаємодія Т- і В-лімфоцитів за рахунок контакту молекул Cd40ліганд - CD40 є критичною подією, необхідною для перемикання В-клітин з синтезу IgM на синтез імуноглобулінів інших ізотипів і формування клону плазматичних клітин відповідної специфічності. Низькі рівні IgG, А і Е.

Локалізація в хромосомі: Xq 26.27. Х-зчеплена форма.

Клінічні особливості. Хворіють хлопчики. Характерні рецидивуючі бактеріальні інфекції, підвищена частота опортуністичних інфекцій, зокрема, обумовлених *Pneumocystis carinii* (табл. 50, 51).

Лікування. Замісна терапія. Антибактеріальні препарати. Введення розчинного CD40 ліганда.

Імунодефіцит з карликовістю характеризується наявністю синдрому кишкової мальабсорбції та рецидивуючими інфекційними захворюваннями.

Синдром Гуда

Синдром Гуда – тяжкий комбінований імунодефіцит з тимомою. Тип успадкування не встановлений.

Гістологічно – затримка розвитку тимусу.

Клінічна картина: рецидивуючі бактеріальні, вірусні та грибові інфекції; схильність до злоякісних пухлин.

Імунологічне дослідження: зниження Т-клітин, преВ-клітин, зниження імуноглобулінів, еозинопенія.

Мієлограма: еритробластопенія, апластична анемія.

Метафізарна хондродисплазія Мак-К'юзика (синдром коротко-ногих карликів, синдром хрящево-волосистої гіпоплазії)

Для імунодефіциту з синдромом коротконогих карликів характерний автосомно-рецесивний тип успадкування.

Клінічні особливості: непропорційна будова тіла з моменту народження, кінцівки короткі і товсті, низькорослість, навколо шиї, кінцівок виражені шкірні складки, зуби малих розмірів, неправильної форми, сплюснення тіл хребців, поперековий лордоз, сплюснення грудної клітини, викривлення нижніх ребер назовні, викривлення нижніх кінцівок, гіпермобільність суглобів, що супроводжується розширенням амплітуди рухів, дефекти формування волосся.

Синдром кишкової мальабсорбції, целіакія, рецидивуючі інфекційні захворювання.

Імунологічне дослідження: лімфопенія, Т-лімфоцити з низькою функціональною активністю, зменшення кількості В-клітин, імуноглобулінів та NK-клітин – норма

Лікування: імунопрепарати та антибіотики.

Дефіцит системи фагоцитів

Частота – 10 - 12% загальної кількості первинних імунодефіцитів (табл. 51, 56,57,58,59,60,61,62).

Синдром Чедіака – Стейнбрінка – Хігасі

Специфічний дефект. Втрата нейтрофілами здатності вивільняти лізосомальні ферменти при збереженні здатності до злиття фагосом і лізосом. Порушення хемотаксису.

Клінічні особливості. Характеризується альбінізмом, фоточутливістю шкіри і важкими рецидивуючими піогенними інфекціями, що викликані, перш за все, стрепто- і стафілококами. У таких хворих нейтрофіли містять гігантські лізосоми, які зберігають здатність зливатися з фагосомами,

але втрачають здатність вивільняти ферменти, що містяться в них. Як наслідок цього розвивається порушення перетравлюючої здатності щодо мікроорганізмів.

При імунологічному дослідженні виявляється порушення хемотаксису і фагоцитозу нейтрофілів на фоні нормальної функції В- і Т-клітин, а також рівня комплементу. Відмічається дефіцит природних кілерів. Порушення хемотаксису пов'язано з порушенням стабільності мікротрубочок цитоскелету (табл. 51, 56).

Лікування симптоматичне, з використанням відповідних антибіотиків. Прогноз несприятливий. Як правило, смерть настає не пізніше 7 років від рано виникаючих пухлин або важких бактеріальних інфекцій. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний.

Таблиця 56

Комбіновані Т- і В-клітинні імунодефіцити

Захворювання	Циркулюючі Т-клітини	Циркулюючі В-клітини	Сироваткові Ig	Асоційовані ознаки	Спадковість	Генетичний дефект/ переважальний патогенез
1	2	3	4	5	6	7
1. Т-В+ ТКІД*						
γс-дефіцит	Виражено знижені	Нормальні чи підвищені	Знижені	Виражено знижені NK-клітини	XL	Дефект в γ-ланцюгу рецепторів IL-2, 4, 7, 9, 15, 21
ІАК3-дефіцит	Виражено знижені	Нормальні чи підвищені	Знижені	Виражено знижені NK-клітини	AR	Дефект сигнальної кінази ІАК3
Дефіцит ІЛ-7Р α	Виражено знижені	Нормальні чи підвищені	Знижені	Нормальні NK-клітини	AR	Дефект α-ланцюга ІЛ-7Р
Дефіцит CD45	Виражено знижені	Нормальні	Знижені	Нормальні γδ-Т-клітини	AR	Дефект CD45
Дефіцит CD3δ/CD3ε/CD3ζ	Виражено знижені	Нормальні	Знижені	Нормальні NK-клітини	AR	Дефект CD3δ/CD3ε/CD3ζ-ланцюгів антиген-розпізнавального Т-клітинного рецептору

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
2. Т-В- ТКІД*						
Дефіцит RAG 1/2	Виражено знижені	Виражено знижені	Знижені	Дефектна рекомбінація VDJ	AR	Повний дефект генів, що активують рекомбінацію (RAG), 1 чи 2
Дефіцит DCLRE1C (Artemis)	Виражено знижені	Виражено знижені	Знижені	Дефектна рекомбінація VDJ, радіаційна чутливість	AR	Дефект білка, що відновлює рекомбінацію ДНК (Artemis)
Дефіцит аденозин-дезамінази (АДА)	Відсутні від народження (нуль-мутації) чи прогресивне зниження	Відсутні від народження чи прогресивне зниження	Прогресивне зниження	Дефектна рекомбінація VDJ, радіаційна чутливість	AR	Відсутність АДА, підвищені лімфотоксичні метаболіти (dATP, s-аденозил гомоцистеїн)
Ретикулярна дисгенезія	Виражено знижені	Нормальні чи знижені	Знижені	Гранулоцитопенія, тромбоцитопенія	AR	Порушене дозрівання Т-, В- і мієлоїдних клітин (дефект стоволової клітини)
3. Оменп-синдром	Присутні, обмежена гетерогенність	Нормальні чи знижені	Знижені, виключаючи підвищений IgE	Еритродермія, еозинофілія, аденопатія, гепатоспленомегалія	AR	Порушене дозрівання Т-, В- і мієлоїдних клітин (дефект стоволової клітини)
4. ДНК лігаза IV	Знижені	Знижені	Знижені	Мікроцефалія, лицьова дистрофія, радіаційна чутливість	AR	Дефект ДНК-лігази IV, пошкоджені негомологічні кінцеві з'єднання (NHEJ)
5. Дефіцит Cernunnos/XLF	Знижені	Знижені	Знижені	Мікроцефалія, внутрішньоутробна затримка росту, радіаційна чутливість	AR	Дефект Cernunnos, пошкоджені негомологічні кінцеві з'єднання (NHEJ)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
6. Дефіцит ліганда CD40	Нормальні	IgM і IgD В-клітини пам'яті присутні, але інші часто відсутні	IgM підвищений чи нормальний, інші ізо типи знижені	Нейтропенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, захворювання печінки і жовчних шляхів, опортуністичні інфекції	XL	Дефект ліганда CD40 (CD40L), порушення сигналізації в В-клітинах і дендритних клітинах
7. Дефіцит CD40	Нормальні	IgM і IgD В-клітини присутні, але інші ізо типи відсутні	IgM підвищений чи нормальний, інші ізо типи знижені	Нейтропенія, шлунково-кишкові і печінкові захворювання, опортуністичні інфекції	AR	Дефект CD40, порушення сигналізації в В-клітинах і дендритних клітинах
8. Дефіцит пурин-нуклеозид-фосфорилази (ПНФ)	Прогресивне зниження	Нормальні	Нормальні чи знижені	Аутоімунна гемолітична анемія, неврологічні порушення	AR	Відсутність ПНФ, Т-клітинних і неврологічних дефектів через підвищення токсичних метаболітів (dGTP)
9. Дефіцит CD3γ	Нормальні (знижена експресія ТКР)	Нормальні	Нормальні		AR	Дефект CD3γ
10. Дефіцит CD8	Відсутні CD8, нормальні CD4-клітини	Нормальні	Нормальні		AR	Дефект α-ланцюга CD8
11. Дефіцит ZAP-70	Знижені CD8, нормальні CD4-клітини	Нормальні	Нормальні		AR	Дефект сигнальної кінрази ZAP-70

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
12. Дефіцит Ca⁺⁺ каналів	Нормальна кількість, порушення активації опосередкована ТКР	Нормальна кількість	Нормальні	Аутоімунні захворювання, ангідротична ектодермічна дисплазія, непрогресуюча міопатія	AR	Дефект Orai-1, компоненту Ca ⁺⁺ каналів
13. Дефіцит ГКГС I класу (МНС I)	Знижені CD8, нормальні CD4-клітини	Нормальні	Нормальні	Васкуліти	AR	Мутації в генах TAP 1, TAP 2 і TAPBP (тапасин)
14. Дефіцит ГКГС II класу (МНС II)	Нормальна кількість, знижене число CD4-клітин	Нормальні	Нормальні чи знижені		AR	Мутації в транскрипційних факторах для білків ГКГС II класу (C2TA, RFX5, RFXAP, RFX-ANK-генах)
15. Дефіцит winged helix (nude)	Виражено знижені	Нормальні	Знижені	Алопеція, аномальний тимічний епітелій (подібно nude мишам)	AR	Дефект в транскрипційному факторі, що кодує ген FOXP1, ген мутантним у nude мишей
16. Дефіцит CD25	Нормальні чи в середньому ступені знижені	Нормальні	Нормальні	Лімфопроліферація (лімфаденопатія, гепатоспленомегалія), аутоімунні захворювання (може бути схоже на IPEX синдром), порушення проліферації Т-клітин	AR	Дефект α-ланцюга IL-2R

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
17. Дефіцит STAT5b	В середньому ступені знижені	Нормальні	Нормальні	Карликовість, нечутлива до гормону росту, ознаки дисморфізму, екзема, лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія	AR	Дефект STAT5b-гену, порушений розвиток і функціонування $\gamma\delta$ -Т-клітин, Т-reg і NK-клітин, порушення проліферація Т-клітин

Примітка: XL – Х-зчеплена спадковість; AR – аутосомно-рецесивна спадковість; ГКГС – головний комплекс гістосумісності (МНС – major histocompatibility complex); *атипові випадки ТКІД можуть спостерігатися з наявністю Т-клітин внаслідок гіпоморфних мутацій чи соматичних мутацій в Т-клітинах-попередниках.

Таблиця 57

Дефіцити антитіл

Захворювання	Сироваткові імуноглобуліни	Асоційовані ознаки	Спадковість	Генетичний дефект/перважальний патогенез
1	2	3	4	5
І. Значне зниження рівнів всіх ізотипів сироваткових імуноглобулінів з вираженим зменшенням кількості чи відсутністю В-клітин				
Дефіцит ТКБ	Рівні всіх ізотипів знижені	Важкі бактеріальні інфекції, нормальна кількість про-В-клітин	XL	Мутації ТКБ
Дефіцит μ -важких ланцюгів	Рівні всіх ізотипів знижені	Важкі бактеріальні інфекції, нормальна кількість про-В-клітин	AR	Мутації μ -важких ланцюгів
$\lambda 5$ -дефіцит	Рівні всіх ізотипів знижені	Важкі бактеріальні інфекції, нормальна кількість про-В-клітин	AR	Мутації $\gamma 5$

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
Дефіцит Igα	Рівні всіх ізотипів знижені	Важкі бактеріальні інфекції, нормальна кількість про-В-клітин	AR	Мутації Igα
Дефіцит Igβ		Важкі бактеріальні інфекції, нормальна кількість про-В-клітин	AR	Мутації Igβ
Дефіцит BLNK		Важкі бактеріальні інфекції, нормальна кількість про-В-клітин	AR	Мутації BLNK
Тимома з імунодефіцитом		Інфекції, знижена кількість про-В-клітин	Відсутня	Невідомо
Мієлодисплазія		Інфекції, знижена кількість про-В-клітин	Різноманітна	Може бути моносомія 7 хромосоми, трисомія 8 чи вроджений дискератоз
2. Значне зниження рівня сироваткового IgG і IgA з нормальною, низькою і дуже низькою кількістю В-клітин				
Загальні варіабельні імунодефіцитні порушення*	Низький IgG і IgA; різний IgM	Всі пацієнти мають бактеріальні інфекції, що повторюються. Клінічний фенотип мінливий: аутоімунітет, лімфопроліферативні і/чи гранулематозні захворювання	Близько 10% мають спадковий анамнез (AR чи AD)	Пошкодження в генах TACI, BAFFR, Msh5 можуть сприяти поліморфізму**
Дефіцит ICOS	Низький IgG і IgA; нормальний IgM		AR	Мутації ICOS
Дефіцит CD19	Рівні всіх ізотипів знижені		AR	Мутації CD19

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
XLPI***	Рівні всіх ізотипів можуть бути знижені	Деякі пацієнти мають дефіцит антитіл, хоча більшість хворих – з вираженим інфікуванням Епштейна – Бар вірусом чи лімфомою	XL	Мутації SH2D1A
3. Важке зниження рівнів сироваткових IgG і IgA з нормальним/зниженим рівнем IgM і нормальним числом В-клітин				
Дефіцит CD40L****	IgG і IgA знижені; IgM може бути нормальним чи зниженим; число В-клітин може бути нормальним чи підвищеним	Опортуністичні інфекції, нейтропенія, аутоімунні захворювання	XL	Мутації CD40L (також має назву TNFSF5 чи CD154)
Дефіцит CD40****	Низький IgG і IgA; нормальний чи підвищений IgM	Опортуністичні інфекції, нейтропенія	AR	Мутації CD40 (також має назву TNFRSF5)
Дефіцит AID	IgG і IgA знижені; IgM підвищений	Збільшення лімфатичних вузлів і гермінативних центрів	AR	Мутації гену AICDA
Дефіцит UNG	IgG і IgA знижені; IgM підвищений	Збільшення лімфатичних вузлів і гермінативних центрів	AR	Мутації гену UNG

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
4. Дефіцити ізотипів чи легких ланцюгів з нормальною кількістю В-клітин				
Делеція важких ланцюгів імуноглобулінів	Один чи більше субкласів IgG і/чи IgA, також як і IgE, можуть бути відсутні	Може бути без симптомів	AR	Хромосомна делеція 14q32
Дефіцит κ-ланцюгів	Всі імуноглобуліни мають легкі λ-ланцюги	Без симптомів	AR	Мутації в гені каппа (константний) ланцюгу
Ізольований дефіцит субкласів IgG	Зниження рівня одного чи більше субкласів IgG	Зазвичай без симптомів; можуть бути рецидивуючі вірусні і/чи бактеріальні інфекції	Різноманітна	Невідомо
Дефіцит IgA, асоційований з дефіцитом субкласів IgG	Знижений рівень IgA зі зниженням одного чи більше субкласів IgG	У більшості – рецидивуючі бактеріальні інфекції	Різноманітна	Невідомо
Селективний дефіцит IgA	Знижений рівень IgA чи відсутній	Зазвичай без симптомів, можуть бути рецидивуючі інфекції зі слабкою відповіддю антитіл на вуглеводні антигени, алергічні чи аутоімунні захворювання. Окремі випадки прогресують в ТКІД, деякі супроводжують ТКІД	Різноманітна	Невідомо

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
5. Дефіцит специфічних антитіл з нормальною концентрацією імуноглобулінів і нормальною кількістю В-клітин				
	Нормальні	Нездатність продуціювати антитіла до специфічних антигенів	Різноманітна	Невідомо
6. Транзиторна гіпоамаглобулінемія новороджених з нормальною кількістю В-клітин				
	Зниження рівня IgG і IgA	Рецидивуючі бактеріальні інфекції середньої інтенсивності	Різноманітна	Невідомо

Примітка: XL – X-зчеплена спадковість; AR – аутосомно-рецесивна спадковість; AD – аутосомно-домінантна спадковість; ТКБ – тирозинкіназа Бартон (Burton tyrosine kinase); BLNK – лінкерний білок В-клітин (B-cell linker protein); AID – цитидинова дезаміназа, індуційована активацією (activation-induced cytidine deaminase); UNG – урацил-ДНК глікозилаза (uracil-DNA glycosylase); ICOS – індукібельний коstimулятор (inducible costimulator); Ig(k) – тип імуноглобуліну з каппа легкими ланцюгами. *Загальні варіабельні імунодефіцитні порушення: існує декілька різних клінічних фенотипів, що представляють різні захворювання з відмінним імунопатогенезом; пошкодження TACI, BAFFR і MsH5 послідовностей можуть представляти різні поліморфізми. **Ефекти, що викликають захворювання, були визначені у гомозигот з мутаціями TACI C140R і A181E. ***XLP1 – X-зчеплений лімфопроліферативний синдром. ****CD40L дефіцит (X-зчеплений гіпер-IgG-синдром) і дефіцит CD40.

Таблиця 58

Імунодефіцитні синдроми

Захворювання	Циркулюючі Т-клітини	Циркулюючі В-клітини	Сироваткові імунноглобуліни	Асоційовані ознаки	Спадковість	Генетичні дефекти/ переважальний патогенез
1. Синдром Віскотта – Олдріча (Wiskott-Aldrich) (ВОС)						
	Прогресивне зниження	Нормальні	Знижений рівень IgM; особливо знижені рівні антитіл до полісахаридів; часто знижені концентрації IgA і IgE	Тромбоцитопенія з малими тромбоцитами; екзема; лімфоми; аутоімунні захворювання; IgA-нефропатія; бактеріальні і вірусні інфекції; XL тромбоцитопенія є легкою формою ВОС, XL нейтропенія викликана незмістовними мутаціями в ГТФ-аза, зв'язуючому домені ВОСБ	XL	Мутації ВОСБ, дефекти цитоскелету, що вражають похідні гемопоетичні стовлові клітини
2. Дефекти репарації ДНК						
Атаксія-телеангіектазія	Прогресивне зниження	Нормальні	Часто знижений рівень IgA, IgE і IgG субкласів; підвищені рівні мономерів IgM; знижена варіабельність антитіл	Атаксія; телеангіектазія; підвищена концентрація α -фетопротейну; лімфоретикулярні та інші пухлини; підвищена чутливість до рентгеновського випромінювання, хромосомна нестабільність	AR	Мутація ATM, порушення клітинного циклу і репарації двохниткових розривів ДНК

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Захворювання, подібне атаксії-телеангіектазії (ATLD)	Прогресивне зниження	Нормальні	Часто знижений рівень IgA, IgE і IgG субкласів; підвищені рівні мономерів IgM; знижена варіабельність антитіл	Атаксія середнього ступеня тяжкості, дуже підвищена радіочутливість	AR	Гіпоморфна мутація MRE11, порушення клітинного циклу і репарації двохниткових розривів ДНК
Синдром поломки Nijmegen	Прогресивне зниження	Нормальні	Часто знижений рівень IgA, IgE і IgG субкласів; підвищені рівні мономерів IgM; знижена варіабельність антитіл	Мікроцефалія, птахоподібне обличчя, лімфоми, чутливість до іонізуючого випромінювання, хромосомна нестабільність	AR	Гіпоморфна мутація NBS1 (Nibrin), порушення клітинного циклу і репарації двохниткових розривів ДНК
Синдром Блума (Bloom)	Нормальні	Нормальні	Знижені	Хромосомна нестабільність, недостатність кісткового мозку, лейкемії, лімфоми, низький зріст, птахоподібне обличчя, чутливість до сонячних телеангіектазій	AR	Мутація BLM, RecQ-подібної гелікази

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
3. Тимічні дефекти						
Аномалія Ді Джорджи (Di George)	Знижені чи нормальні; часто прогресивна нормалізація	Нормальні	Нормальні чи знижені	Гіпопаратиреоз, конотрункальні серцеві дефекти, аномалії обличчя, у деяких пацієнтів – делеція 22q11 (чи 10p)	Дефект, який знов виникнув чи AD	Генний дефект, у 90% випадків порушує розвиток тимусу; мутація транскрипційного фактору TBX1
4. Імунокісткові дисплазії						
Гіпоплазія хрящів і волосся	Знижені чи нормальні*	Нормальні	Нормальні; знижені, знижена варіабельність антитіл	Карликовість з метафізарними дизостозами, рідке волосся, анемія, нейтропенія, чутливість до лімфоми і раку, порушений сперматогенез, нейрональна дисплазія кишківника	AR	Мутація RMRP (Rnase MRP RNA)
Синдром Шимке (Schimke)	Знижені	Нормальні	Нормальні	Маленький зріст, спондилоепіфізарна дисплазія, внутрішньотривна затримка розвитку, нефропатія	AR	Мутація SMARCAL1
5. Гіпер-IgE-синдроми (ГІЕС)						
Синдром Іова (Job) (ауто-сомно-домінантний ГІЕС)	Нормальні	Нормальні	Підвищений вміст IgE	Рецидивуючі шкірні пупирьки і пневмонії, часто викликані <i>S. aureus</i> , екзема, кандидоз нігтів, порушення обличчя – потовщена шкіра, широкий кінчик носу, порушення/затримка зміни зубів, гіперрозтяжність суглобів	AD, мутації, що часто виникають	Мутації в STAT 3

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Ауто-сомно-ре-цесивний ГІЕС з мікобактеріальною і вірусною інфекцією	Нормальні	Нормальні	Підвищений вміст IgE	Чутливість до внутрішньоклітинних бактерій (мікобактерія, сальмонела), грибків і вірусів, екзема. Відсутні аномалії скелета і сполучної тканини. ЦНС-геморагії, грибкові і вірусні інфекції	AR	Мутація TYK2 Невідомо
Ауто-сомно-ре-цесивний ГІЕС з вірусними інфекціями, ЦНС-васкулітами/геморагіями	Нормальні	Нормальні	Підвищений вміст IgE	Чутливість до внутрішньоклітинних бактерій (мікобактерія, сальмонела), грибків і вірусів, екзема, васкуліт, ЦНС-геморагії. Відсутні аномалії скелета і сполучної тканини	AR	Невідомо
6. Хронічний слизово-шкірний кандидоз						
	Нормальні	Нормальні	Нормальні	Хронічний слизово-шкірний кандидоз; порушена гіперчутливість уповільненого типу до антигенів кандид; ауто-імунні захворювання; немає ектодермальної дисплазії	AD, AR, спорадично	Невідомо

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
7. Венооклюзивне захворювання печінки з імунodefіцитом (VODI)						
	Нормальні (знижені Т-клітини пам'яті)	Нормальні (знижені В-клітини пам'яті)	Знижені IgG, IgA, IgM	Венооклюзивне захворювання печінки, пневмонії, що викликані пневмоцистою, тромбоцитопенія, гепатоспленомегалія	AR	Мутація SP110
8. Синдром Хойерал – Рейдарсон (Hoyeraal-Hredarsson)						
	Прогресивне зниження	Прогресивне зниження	Варіабельні	Внутрішньо-утробна затримка розвитку, мікроцефалія, порушення травного тракту, панцитопенія, зниження числа і функціональної активності NK-клітин	XL	Мутація Dyskerin

Примітка: *пацієнти з гіпоплазією хрящів і волосся можуть також представляти типічний ТКІД чи синдром Омена (Omenn).

Таблиця 59

Захворювання, які викликають порушення імунної регуляції

Захворювання	Циркулюючі Т-клітини	Циркулюючі В-клітини	Сироваткові імуноглобуліни	Асоційовані ознаки	Спадковість	Генетичні дефекти/ переважальний патогенез
1. Імунodefіцити з гіпопiгментацією						
Синдром Чедіака – Хігасі (Chediak-Higashi)	Нормальні	Нормальні	Нормальні	Частковий альбінізм, низька активність NK-клітин і цитотоксичних лімфоцитів, посилені гострофазні реакції, енцефалопатичні реакції	AR	Дефект LYST, порушено переміщення лізосом

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Синдром Грисчеллі (Griscelli), 2 тип	Нормальні	Нормальні	Нормальні	Частковий альбінізм, низька активність NK-клітин і цитотоксичних лімфоцитів, посилені гострофазні реакції, енцефалопатичні реакції	AR	Дефекти RAB27A, кодуєчого ГТФ-азу в секреторних везикулах
Синдром Германскі – Пудлака (Hermansky-Pudlak), 2 тип	Нормальні	Нормальні	Нормальні	Частковий альбінізм, нейтропенія, підвищена кровоточивість, низька активність NK-клітин і цитотоксичних лімфоцитів	AR	Мутації AP3B1 гену, кодуєчого β-субодиницю AP-3 комплексу
2. Синдроми сімейного гемофагоцитарного лімфогістиоцитозу (FHL)						
Дефіцит перфोरину	Нормальні	Нормальні	Нормальні	Важкі запалення, лихоманка, знижена активність NK-клітин і цитотоксичних лімфоцитів	AR	Дефект PRF1, перфोरін – головний цитолітичний білок
Дефіцит Munc 13-D	Нормальні	Нормальні	Нормальні	Важкі запалення, лихоманка, знижена активність NK-клітин і цитотоксичних лімфоцитів	AR	Дефект MUNC13D, необхідний для підготовки везикул до з'єднання
Дефіцит синтаксину 11	Нормальні	Нормальні	Нормальні	Важкі запалення, лихоманка, знижена активність NK-клітин і цитотоксичних лімфоцитів	AR	Дефект STX11, необхідний для транспорту і з'єднання везикул

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
3. X-зчеплений лімфопрлиферативний синдром (ХЛП)						
ХЛП 1	Нормальні	Нормальні чи знижені	Нормальні чи низькі імунoglobulіни	Клінічні і імунологічні порушення, що викликані Епштейна – Бар вірусною інфекцією, включаючи гепатит, апластичну анемію, лімфому	XL	Дефект SH2D1A, що кодує адапторний білок, який регулює внутрішньоклітинну сигналізацію
ХЛП 2	Нормальні	Нормальні чи знижені	Нормальні чи низькі імунoglobulіни	Клінічні і імунологічні порушення, що викликані Епштейна – Бар вірусною інфекцією, включаючи спленомегалію, гепатит, гемофагоцитарний синдром, лімфому	XL	Дефект XIAP, що кодує інгібітор апоптозу
4. Синдроми з аутоімуними захворюваннями						
Аутоімуний лімфопрліферативний синдром (АЛПС)						
Дефект CD95 (Fas), АЛПС тип 1a	Підвищені рівні дубль-негативних Т-клітин (CD4-CD8-)	Нормальні	Нормальні чи підвищені	Спленомегалія, аденопатія, аутоімуна гемоцитопенія, дефект апоптозу лімфоцитів, високий ризик лімфом	AD (рідше тяжкий AR)	Дефект TNFRSF6, рецептор апоптозу на клітинній поверхні. Крім того, соматичні мутації можуть викладати схожий фенотип, АЛПС 1a (соматичний)

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Дефект CD95L (FasL), АЛПС тип 16	Підвищені рівні дубль-негативних Т-клітин (CD4-CD8-)	Нормальні	Нормальні	Спленомегалія, аденопатія, аутоімунна гемоцитопенія, дефект апоптозу лімфоцитів, вовчак	AD AR	Дефект TNFSF6, ліганд для рецептора апоптозу CD95
Дефект каспази 10, АЛПС тип 26	Підвищені рівні дубль-негативних Т-клітин (CD4-CD8-)	Нормальні	Нормальні	Спленомегалія, аденопатія, аутоімунна гемоцитопенія, дефект апоптозу лімфоцитів,	AD	Дефект CASP10, фермент внутрішньоклітинного шляху апоптозу
Дефект каспази 8, АЛПС тип 26	Слабо підвищені рівні дубль-негативних Т-клітин (CD4-CD8-)	Нормальні	Нормальні чи знижені	Аденопатія, спленомегалія, рецидивуючі бактеріальні і вірусні інфекції, дефектні апоптоз і активація лімфоцитів	AD	Дефект CASP8, фермент внутрішньоклітинного шляху апоптозу і активації
Дефект активації N-Ras, N-Ras, АЛПС	Підвищені рівні дубль-негативних Т-клітин (CD4-CD8-)	Збільшення CD5-B-клітин	Нормальні	Аденопатія, спленомегалія, лейкемія, лімфома, дефектний апоптоз лімфоцитів після видалення IL-2	AD	Дефект N-Ras, кодуючого ГТФ білок, що зв'язується з різними сигнальними функціями, активуючі мутації порушують мітохондріальний апоптоз
Аутоімунна поліендокринопатія з кандидозом і ектодермальною дистрофією	Підвищені рівні CD4+-клітин	Нормальні	Нормальні	Аутоімунне захворювання з враженням парашитовидних адреналових і інших ендокринних залоз з кандидозом, гіпоплазією емалі зубів і іншими аномаліями	AR	Дефект AIRE, кодуючого регулятор транскрипції. Необхідний для тимічної толерантності

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
Синдром імунної дисрегуляції, поліендокринопатії, ентеропатії (IPEX) (Х-зчеплений)	Недостатність CD4+ CD25+ FOXP3+-регуляторних Т-клітин	Нормальні	Підвищені рівні IgA і IgE	Аутоімунна діарея, рано виникаючий діабет, тиреоїдит, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, екзема	XL	Дефект FOXP3, кодує транскрипційний фактор Т-клітин

Таблиця 60

Вроджені дефекти кількості і/чи функцій фагоцитів

	Захворювання	Порушені клітини	Порушені функції	Асоційовані ознаки	Спадковість	Генетичні дефекти/ переважальний патогенез
1-3	Тяжка вроджена нейтропенія	Н Н Н	Мієлоїдна диференціровка Мієлоїдна диференціровка Мієлоїдна диференціровка	Підгрупи з мієлодисплазією. В-/Т-лімфопенія. G-CSF- рефрактерна нейтропенія	AD AD AD	ELA2: порушений транспорт еластази. GF11: репресія еластази. G-CSFR
4	Хвороба Костманна (Kostmann)	Н	Мієлоїдна диференціровка		AR	HAX1: контроль апоптозу
5	Циклічна нейтропенія	Н	?	Коливання числа інших лейкоцитів і тромбоцитів	AD	ELA2: порушення транспорту еластази
6	Х-зчеплена нейтропенія/мієлодисплазія	Н+М	?	Моноцитопенія	XL	WASP: регуляція актинового цитоскелету

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
7	Дефіцит P14	H+L Меланоцити	Біогенез ендосом	Нейтропенія. Гіпоамаглобулінемія, зниження цитотоксичності CD8, частковий альбінізм, недостатність розвитку	AR	MAPBP1P: ендосомальний адапторний білок 14
8	Дефіцит лейкоцитарної адгезії, тип 1 (ДЛА-1)	H+M L+NK	Прилипання Хемотаксис, ендцитоз, T/NK-цитотоксичність	Уповільнення відділення пуповини, шкірні виразки. Періодонтит, лейкоцитоз	AR	INTGB2: адгезивний білок
9	ДЛА, тип 2	H+M	Ролінг, хемотаксис	Ознаки ДЛА-1 і група крові hh, затримка розумового розвитку	AR	FUCT1: транспортер ГДФ-глюкози
10	ДЛА, тип 3	H+M L+NK	Прилипання	Ознаки ДЛА-1 і кровоточивість	AR	Ca1 DAG-GEFI: дефектна Rap1-активація інтегринів 1-3-β
11	Дефіцит Rac 2	H	Прилипання, хемотаксис, продукція O ₂ –	Погане загоєння ран, лейкоцитоз	AD	Rac2: регуляція актинового цитоскелету
12	Дефіцит β-актину	H+M	Рухливість	Затримка розумового розвитку, низький зріст	AD	ACTB: цитоплазматичний актин
13	Локалізований ювенільний пародонтит	H	Хемотаксис, індукований формілпептидами	Тільки пародонтит	AR	FPRI: хемотаксисний рецептор
14	Синдром Папільона-Лефевра (Papillon-Lefevre)	H+M	Хемотаксис	Пародонтит, ладонно-підшвенний гіперкератоз	AR	CTSC: активація катепсину С серинових протеаз

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
15	Дефіцит специфічних гранул	H	Хемотаксис	Нейтрофіли з дводольним ядром	AR	C/EBPE: мієлоїдний транскрипційний фактор
16	Синдром Швахмана-Даймонда (Shwachman-Diamond)	H	Хемотаксис	Панцитопенія, недостатність зовнішньої секреції підшлункової залози, хондродисплазія	AR	SBDS
17	X-зчеплена хронічна гранулематозна хвороба (CGD)	H+M	Кілінг (недостатність продукції O ₂ -)	Фенотип Мак-Леода (McLeod)	XL	CYBB: електрон-транспортний білок (gp91phox)
18-20	Аутосомна хронічна гранулематозна хвороба (CGD)	H+M	Кілінг (недостатність продукції O ₂ -)		AR	CYBA: електрон-транспортний білок (p22phox) NCF1: адапторний білок (p47 phox) NCF2: активуючий білок (p67phox)
21	Дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази нейтрофілів	H+M	Кілінг (недостатність продукції O ₂ -)	Гемолітична анемія	XL	G-6PD: продукція NADPH
22	Дефіцит β-1-ланцюга рецептору ІЛ-12 і ІЛ-23	I+NK	Секреція ІНФ-γ	Чутливість до мікобактерій і сальмонел	AR	IL-12Rβ1: β-1-ланцюга рецептору ІЛ-12 і ІЛ-23
23	Дефіцит ІЛ-12p40	M	Секреція ІНФ-γ	Чутливість до мікобактерій і сальмонел	AR	IL-12p40 субодиниця ІЛ-12/ІЛ-23: продукція ІЛ-12/ІЛ-23
24	Дефіцит рецептору 1 до ІНФ-γ	M+I	Зв'язування і передача сигналу ІНФ-γ	Чутливість до мікобактерій і сальмонел	AR, AD	ІНФ-γR1: зв'язуючи ланцюг ІНФ-γR

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7
25	Дефіцит рецептору 2 до ІНФ- γ	М+Л	Зв'язування і передача сигналу ІНФ- γ	Чутливість до мікобактерій і сальмонел	AR	С/ЕВРЕ: міслоїдний транскрипційний фактор
26	Дефіцит STAT1 (дві форми)	М+Л	Сигналізація ІНФ- $\alpha/\beta/\gamma$. Сигналізація ІНФ- γ	Чутливість до мікобактерій і сальмонел і вірусів. Чутливість до мікобактерій і сальмонел	AR AD	STAT1 STAT1

Примітка: Н – нейтрофіли; М – моноцити/макрофаги; Л – лімфоцити; STAT1 – сигнальний трансд'юсер і активатор транскрипції 1.

Таблиця 61

Дефекти вродженого імунітету

Захворювання	Порушені клітини	Функціональні дефекти	Асоційовані ознаки	Спадковість	Генетичні дефекти/ переважальний патогенез
Ангідротична ектодермальна дисплазія з імунodefіцитом (EDA-ID)	Лімфоцити і моноцити	NFkB-сигнальний шлях	Ангідротична ектодермальна дисплазія, дефіцит специфічних антитіл (недостатня відповідь на полісахариди), різноманітні інфекції (мікобактеріальні і піогенні)	XR	Мутації NEMO (IKBK γ): модулятор активації NFkB
Ангідротична ектодермальна дисплазія з імунodefіцитом (EDA-ID)	Лімфоцити і моноцити	NFkB-сигнальний шлях	Ангідротична ектодермальна дисплазія, дефіцит Т-клітин, різноманітні інфекції	AD	Мутація IKBA, що призводить до порушень активації NFkB
Дефіцит кінази 4, пов'язаної з рецептором ІЛ-1 (IRAK4)	Лімфоцити і моноцити	TIR-IRAK-сигнальний шлях	Бактеріальні інфекції (що викликані піогенами)	AR	Мутація IRAK4: компонент TLR-сигнального шляху

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6
WHIM синдром (бородавки, гіпоамаглобулінемія, інфекції, мієлокахексія)	Транулоцити і лімфоцити	Посилена відповідь CXCR4 хемотокінового рецептору на його ліганд CXCL12 (SDF-1)	Гіпоамаглобулінемія, знижена кількість В-клітин, тяжке зниження кількості нейтрофілів, бородавки, папілома-вірусна інфекція	AD	Мутації CXCR4: рецептор для CXCL12
Епідермодисплазія верруциформна	Кератиноцити і лейкоцити	?	Інфекції, що викликані вірусом папіломи людини (група Б1), і рак шкіри	AR	Мутації EVER1, EVER2
Енцефаліт, що викликаний вірусом простого герпесу	Резидентні клітини ЦНС, епітеліальні клітини і лейкоцити	UNC-93B-залежна індукція ІНФ- $\alpha/\beta/\gamma$	Енцефаліт і менінгіт, що викликані вірусом простого герпесу 1 типу	AR	Мутації TTC93I1
Енцефаліт, що викликаний вірусом простого герпесу	Резидентні клітини ЦНС, епітеліальні клітини, дендритні клітини, цитотоксичні лімфоцити	TLR3-залежна індукція ІНФ- $\alpha/\beta/\gamma$	Енцефаліт і менінгіт, що викликані вірусом простого герпесу 1 типу	AD	Мутації TLR3

Примітка: NF κ B – ядерний фактор каппа В; TIR – Toll і інтерлейкін-1-рецептор; TLR – Toll-подібний рецептор.

Таблиця 62

Аутозапальні захворювання

Захворювання	Порушені клітини	Функціональні дефекти	Асоційовані ознаки	Спад-ко-вість	Генетичні дефекти
Сімейна середземноморна лихоманка	Зрілі гранулоцити, цитокінактивовані моноцити	Знижена продукція піріну допускає ASC-індуційований процесінг IL-1 і запалення, що супроводжується субклінічним серозним порушенням; знижений апоптоз макрофагів	Лихоманка, що повторюється, серозит, запальна відповідь на колхіцин. Схильність до васкуліту і запальних захворювань кишечника	AR	Мутації MEFV
Періодичний синдром, асоційований з ФНО-рецептором (TRAPS)	Поліморфноядерні клітини, моноцити	Мутації 55-кД ФНО рецептору, що призводять до затримки рецептору всередині клітини, чи зменшення розчинного цитокінового рецептору, що зв'язує ФНО	Лихоманка, що повторюється, серозит, сип, запалення очей чи суглобів	AD	Мутації TN-FRSF1A
Синдром гіпер-IgD		Дефіцит мевалонат-кінази, що призводить до порушення синтезу холестерину; патогенез захворювання не вивчений	Періодична лихоманка і лейкоцитоз з високим рівнем IgD	AR	Мутації MVK
Синдром Макл-Веллса (Muckle-Wells)*	Поліморфноядерні клітини, моноцити	Дефект кріопіріну, що приймає участь в апоптозі, NFκB сигналізації і процесінгу IL-1	Уртикарія, сенсорно-нейральна втрата слуху, амілоїдоз. Відповідає на IL-1P/агоніст (анакітра)	AD	Мутації CIAS1 (так званого PYPAF1 і NALP3)

1	2	3	4	5	6
Сімейний холодовий аутозапальний синдром*	Поліморфноядерні клітини, хондроцити	Див. вище	Уртикарія, що не зупиняється, артрит, озноби, лихоманка і лейкоцитоз після впливу холоду. Відповідає на IL-1P/агоніст (анакітра)	AD	Мутації CIAS1
Неонатальне мультисистемне запальне захворювання (NOMID) чи хронічний малюковий неврологічний шкірний і артикулярний синдром (CINCA)*	Поліморфноядерні клітини, хондроцити	Див. вище	Неонатальний сип, хронічний менінгіт, артропатія з лихоманкою і запальна відповідь на IL-1P/агоніст (анакітра)	AD	Мутації CIAS1
Синдром піогенного стерильного артриту, гангренозної піодермії, вугрів (PAPA)	Гемопоетичні тканини, активовані Т-клітини	Порушення реорганізації актину, що призводить до порушення фізіологічної сигналізації під час запальної відповіді	Деструктивний артрит, запальний шкірний сип, міозит	AD	Мутації PSTPIP1 (так званого C2BP1)
Синдром Блау (Blau)	Моноцити	Мутації в нуклеотид-зв'язуючій ділянці CARD15, можливо порушують взаємодію з ліпополісахаридами і NFκB-сигналізацію	Увеїти, гранулематозні синовііти, камптодактилія, сип, краніальна нейропатія, у 30% пацієнтів – хвороба Крона	AD	Мутації NOD2 (так званого CARD15)
Хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомієліт і вроджена дисеритропоетична анемія (синдром Мейджида (Majeed))	Нейтрофіли, клітини кісткового мозку	Не визначені	Хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомієліт, анемія, що потребує трансфузії, шкірні запальні порушення	AR	Мутації LPIN2

Примітка: * всі три синдроми пов'язані з схожими мутаціями CIAS1, фенотип захворювання у різних пацієнтів, залежить від модифікуючих ефектів інших генів чи факторів середовища.

ASC – апоптоз-асоційований білок з каспазо-зв'язуючим доменом; CARD – каспазо-зв'язуючий домен; CD2BP1 – CD2 зв'язуючий білок 1; PSTPIP1 – пролін/серин/треонін фосфатаза-взаємодіючий білок 1; CIAS1 – холод-індукований аутозапальний синдром 1.

Синдром гіперімуноглобулінемії E (синдром Джоба)

Специфічний дефект. Знижена продукція гама-інтерферону Т-хелперами 1-го типу. Підвищена продукція IgE >1000 МО/мл за наявності в анамнезі дерматиту і повторних глибоких гнійних інфекцій з “холодним” перебігом; вивільняється гістамін, який порушує хемотаксис нейтрофілів.

Клінічні особливості. Характеризується рецидивуючими, так званими холодними абсцесами шкіри і підшкірної клітковини, лімфовузлів, повторними гнійними отитами з холодним перебігом, хронічною екземою. Абсцеси отримали назву «холодних» через відсутність нормальної запальної реакції. Особливу небезпеку представляють важкі епізоди гострих пневмоній, у т.ч. деструктивних (у 50%) з виходом у пневмоцеле (у 50%), абсцеси печінки. Характерними соматичними ознаками є атиповий “атопічний дерматит”, диспластичні риси обличчя, спонтанні переломи трубчастих кісток (табл. 51).

При імунологічному дослідженні виявляються порушення хемотаксису нейтрофілів при збереженні їх поглинальної і перетравлюючої активності. При цьому рівень сироваткового IgE різко підвищений (>1000 МО/мл), що може супроводжуватися еозінофілією. За сучасними даними, один з головних дефектів при цій патології полягає у тому, що Т-хелпери 1-го типу не можуть продукувати гама-інтерферон. Це призводить до підвищення функції Т-хелперів 2-го типу і гіперпродукції IgE. Останній викликає вивільнення гістаміну, який блокує розвиток запалення; крім того гістамін блокує розвиток хемотаксису нейтрофілів, що є ще однією характерною ознакою синдрому Джоба.

Лікування симптоматичне, антибактеріальне. Хворі з синдромом Джоба вимагають постійної (довічної) антибактеріальної терапії, необхідної навіть у період ремісії інфекційних проявів, у поєднанні з антимікотичними антибіотиками у віковому дозуванні.

Для лікування атопічного дерматиту застосовуються стероїдні мазі та креми (гідрокортизон, целестодерм, бетновейт, адвантан, елоком, синалар та ін.).

Хронічна гранулематозна хвороба (ХГХ)

(Шифр МКХ-10 D 89.8)

ХГХ – первинний імунодефіцит фагоцитарної ланки, що характеризується спадковим порушенням бактерицидної функції нейтрофілів, в основі якого лежить нездатність останніх виробляти активні форми кисню, необхідні для кисень-залежного кілінга фагоцитованих мікроорганізмів.

При хронічній гранулематозній хворобі відбувається порушення функції НАДФ-оксидазної системи фагоцитів, яке приводить до незавершеного фагоцитозу з утворенням гранулем.

Переважаючий тип успадкування - Х-зчеплений (80% хворих - чоловічої статі), проте існує також аутосомно-рецесивна форма захворювання.

Клінічні прояви: хвороба, зазвичай, починається у ранньому дитинстві, але зрідка її прояв затримується до підліткового віку. Спостерігаються гнійні інфекції шкіри, підшкірної жирової клітковини, лімфатичних вузлів, деструктивні пневмонії, остеомієліт, абсцеси печінки. Характерні рецидивуючі інфекції, обумовлені мікроорганізмами, що виробляють каталазу (*Staphylococcus aureus*, *Serratia*, *Escherichia*, *Pseudomonas*). Спостерігаються різні види грибкової інфекції з роду *Aspergillus*, що викликають пневмонії або дисеміновані інфекції, і *Candida*, що вражає переважно слизові оболонки і м'які тканини. Клінічна картина включає затримку фізичного розвитку, ВСГ-ит. Спостерігається також риніт, дерматит, проноси, періанальні абсцеси, стоматит, остеомієліт, абсцеси мозку, порушення прохідності шлунково-кишкового і сечостатевого трактів (утворення гранулем).

Імунологічні дослідження: тести хемілюмінесценції та НСТ з гранулоцитами. Зміни гемограми, що вказують на хронічні інфекції (табл. 50, 51).

При імунологічному дослідженні у НСТ-тесті виявляються порушення кисень-залежного метаболізму нейтрофілів. Функція В- і Т-клітин, а також рівень комплементу залишаються у межах норми (табл. 56).

Медикаментозна терапія. Хворі з ХГХ вимагають постійної (довічної) антибактеріальної терапії, необхідної навіть у період ремісії інфекційних проявів. Хворим постійно призначають триметопрім-сульфаметоксазол (септрин, бактрим, орипрім), завдяки його властивості проникати через клітинну мембрану і підсилювати бактерицидну активність фагоцитів, або чергування пероральних антибіотиків широкого спектру дії (цефалоспоринів, напівсинтетичних пеніцилінів, оксикінолонів та ін.) у поєднанні з антимікотиками. Протигрибкова терапія: при інфекції грибами роду *Aspergillus* – Амфотерицин В (фунгізон) 1мг/кг/добу, 6 місяців; при інфекції грибами роду *Candida* – ітраконазол (орунгал) у віковому дозуванні. При виникненні інфекційних ускладнень хворі, як правило, потребують парентеральної протимікробної терапії, інтенсивність якої може досягати багатомісячного застосування одночасно 2 - 3

препаратами (при абсцесах легенів і внутрішніх органів). Нерідким інфекційним ускладненням є грибові ураження легенів, внутрішніх органів, у цьому випадку застосовується парентеральна протигрибкова терапія. Місцеві антисептики (діамантовий зелений, хлоргексидин) – за показаннями.

Як приклад імунної відповіді первинному імунодефіциті фагоцитарної ланки приводимо історію хвороби хворої С., 19 років, що страждає на вроджений імунодефіцит системи фагоцитів: хронічну гранульоматозну хворобу, та знаходиться на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі.

Хвора С., 19 років, з дитячого віку часто хворіє на пневмонії, пієлонефрит, цистит, спостерігався рецидивуючий хронічний фурункульоз, гнійний лімфаденіт. При огляді під шкірою тулуба і кінцівок є інфільтрати (гранулеми) розмірами 1х1,5 см. Оперована з приводу абсцесу правої сідничної ділянки, є дисбактеріоз III ступеня. Поставлений діагноз: хронічна гранулематозна хвороба.

На імунограмі хворої С., 19 років (табл. 63), виявляється нейтрофільний лейкоцитоз, нормальна кількість і співвідношення Т- і В-лімфоцитів, концентрація імуноглобулінів у межах норми, незначне збільшення рівня IgM, різке зниження НСТ-тесту, включаючи і його резерв, що свідчить про значне порушення активності фагоцитів.

Лікування:

- 1) ронколейкін 500 тис. МО п/ш 1 раз на 3 доби, 5 ін'єкцій;
- 2) інтерферон гама по 1 млн. МО в/м 3 рази на тиждень, тривалий час;
- 3) ко-тримазол (Бактрим) 1 пігулка містить триметоприма 80 мг, сульфаметоксазолу 400 мг (дитячий – 20/100 мг відповідно); по 1 таб. 1 - 2 рази на день кожного дня, тривалий час;
- 4) ітраконазол 100 мг через день, тривалий час;
- 5) генна терапія – в/в інфузія стовбурових клітин з нормальним геном gp91phox хворому.

Протипоказана робота з садовим вапняком (листя, вітки та кора дерев, які містять спори грибів).

Таблиця 63

Імунограма хворої С., 19 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		130		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,8		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1x10 ¹² /л				
Тромбоцити		240		150 – 320x10 ⁹ /л				
ШОЕ		24		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		15		4 – 9x10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
69	6	58	2	1	5	23	1	
10350	900	9450	300	150	750	3450	150	
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	62	50 – 80	Ig G			15,0	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	2139	1000-2200					
Т- хелп.	%	35	33-46	Ig M			2,2	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	1207	309-1571					
Т- супрес.	%	25	17-30	Ig A			2,8	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	862	282-999					
ІРІ	CD-4/CD- 8	1,4	1,4-2,0	ЦІК			55	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клі- тини CD-16	%	21	12 – 23	Поглиняльна активність	ФЧ	35	60 – 80%	
	Абс. число	724	72-543		ФІ	0,9	1,5 – 3,5	
В-лімф. CD-22	%	18	17-31	НСТ -тест	спон.	2	до 10%	
	Абс. число	621	109-532		Інд.	6	-	
рез.					4	16%		
РБТЛ	спон.	-	до 10%	Комплемент	СН-50	50	30 – 60 гем. Од/мл	
	інд.	10	50-70%					

Дефіцит експресії молекул адгезії

Специфічний дефект. Порушення адгезії і хемотаксису фагоцитів у результаті зниження експресії бета-субодиниці (95 KD) молекул адгезії LFA-1, р150, 95.

Локалізація дефекту в хромосомі: 21q 22.3.

Порушення експресії молекул адгезії може бути як генетично обумовленим, так і набути, зокрема зв'язаним із застосуванням таких препаратів, як саліцилати, етанол, адреналін, кортикостероїди. Порушення експресії молекул адгезії може також спостерігатися у хворих на цукровий діабет, міотонічну дистрофію, при обширних опіках, у новонароджених.

Клініко-лабораторні дані: 1) рецидивуючі шкірні абсцеси; 2) ураження шлунку і кишок; 3) пневмонія; 4) целюліт; 5) лейкоцитоз ($15-20 \times 10^6$ в 1 л); 6) відсутність гною; 7) широкий спектр причинних мікроорганізмів (табл. 50, 51).

Лікування: антибактеріальне, симптоматичне.

У таблиці 64 наведені основні молекули адгезії, порушення експресії, які можуть бути причиною рецидивуючих інфекційних захворювань.

Таблиця 64

Молекули адгезії на поверхні фагоцитуючих клітин,
що беруть участь у реалізації їх функцій

Молекули адгезії	Клітини, що експресують молекули	Функції, в якій беруть участь молекули
LFA-1	Нейтрофіли, моноцити, лімфоцити	Прикріплення до ендотеліальних клітин (хемотаксис, адгезія)
Mo-1	Великі гранулярні лімфоцити	Зв'язування з C3b(CR3) (адгезія, зв'язування комплекменту)
P150,95	Моноцити, нейтрофіли, В-клітини	Зв'язування з C3d(CR2) (зв'язування комплекменту)
CR1	Моноцити, нейтрофіли	Зв'язування з C3b(CR1) (зв'язування комплекменту)

Дефіцит компонентів системи комплекменту

Первинний дефіцит компонентів системи комплекменту зустрічається рідше, ніж інші первинні імунodefіцити: частота їх складає всього 1% загальної кількості первинних імунodefіцитів.

Генетичні дефекти описані для більшості компонентів комплекменту – Clq, Clr, Cls, C2, C4, C3, C5, C6, C7, C8 і C9. Всі вони успадковуються за аутосомно-рецесивним типом; гетерозиготи можуть бути виявлені при лабораторному обстеженні: у них рівень дефектного білка комплекменту знижений наполовину в порівнянні з нормою. Найбільш часто у людській популяції виявляється дефіцит C2: приблизно один з 100 осіб є гетерозиготним за дефектом цього білка (табл. 65, 66).

Найчастішим клінічним симптомом, що асоціюється з дефектами ранніх компонентів комплекменту (C1, C2, C4), є імунотоксичні захворювання. Тоді як природжені дефекти пізніх компонентів комплекменту (від C5 до C8) асоціюються з рецидивуючою гонококовою інфекцією. Дефіцит C3 клінічно виявляється рецидивуючою піогенною інфекцією. Таким чином, знайдені клініко-імунотоксичні асоціації підтверджують важли-

вість системи комплементу: 1) в елімінації і/або солюбілізації (руйнуванні) імунних комплексів; 2) в антибактеріальному захисті; 3) у механізмах опсонізації.

У клінічному плані важливими є також природжені дефекти інгібіторів системи комплементу: C1-інгібітора й C3b-інактиватора (фактора І).

Дефіцит C1-інгібітора клінічно проявляється спадковим ангіоневротичним набряком. Успадковується по аутосомно-домінантному типу. Такі хворі схильні до рецидивуючих атак набряків шкірних покривів та слизових оболонок, які можуть локалізуватися у будь-якій частині тіла. У таблиці 66 наведені клінічні прояви, пов'язані з дефіцитом різних компонентів комплементу.

Таблиця 65

Дефіцити комплементу

Захворювання	Функціональні дефекти	Асоційовані ознаки	Спадковість	Генетичні дефекти
C1q-дефіцит	Відсутність C-гемолітичної активності Дефектний МАК*: • слабка розчинність імунних комплексів; • слабке очищення від апоптотичних клітин	СЧВ-подібний синдром, ревматоїдні захворювання, інфекції	AR	C1q
C1r-дефіцит	Відсутність C-гемолітичної активності Дефектний МАК*: • слабка нерозчинність імунних комплексів	СЧВ-подібний синдром, ревматоїдні захворювання, інфекції	AR	C1r*
C1s-дефіцит	Відсутність C-гемолітичної активності	СЧВ-подібний синдром, множинні аутоімунні захворювання	AR	C1s*
C4-дефіцит	Відсутність C-гемолітичної активності Дефектний МАК*: • слабка нерозчинність імунних комплексів; • порушена гуморальна імунна відповідь	СЧВ-подібний синдром, ревматоїдні захворювання, інфекції	AR	C4A#

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
C2-дефіцит**	Відсутність С-гемолітичної активності Дефектний МАК*: • слабка нерозчинність імунних комплексів	СЧВ-подібний синдром, васкуліти, поліміозити, піогенні інфекції	AR	C2**
C3-дефіцит	Відсутність С-гемолітичної активності Дефектний МАК: • порушена бактерицидна активність; • порушена гуморальна імунна відповідь	Рецидивуючі піогенні інфекції	AR	C3
C5-дефіцит	Відсутність С-гемолітичної активності Дефектний МАК: • порушена бактерицидна активність	Інфекції, викликані нейсеріями, СЧВ	AR	C5
C6-дефіцит	Відсутність С-гемолітичної активності Дефектний МАК: • порушена бактерицидна активність	Інфекції, викликані нейсеріями, СЧВ	AR	C6
C7-дефіцит	Відсутність С-гемолітичної активності Дефектний МАК: • порушена бактерицидна активність	Інфекції, викликані нейсеріями, СЧВ, васкуліт	AR	C7
C8a-дефіцит***	Відсутність С-гемолітичної активності Дефектний МАК: • порушена бактерицидна активність	Інфекції, викликані нейсеріями, СЧВ	AR	C8б
C8b	Відсутність С-гемолітичної активності Дефектний МАК: • порушена бактерицидна активність	Інфекції, викликані нейсеріями, СЧВ	AR	C8в

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
С9-дефіцит	Відсутність С-гемолітичної активності Дефектний МАК: • порушена бактеріцидна активність	Інфекції, викликані нейсеріями****	AR	С9
Дефіцит С1-інгібітора	Спонтанна активація комплементу з вживанням С4/С2 Спонтанна активація контактної системи з утворенням брадикініну з високомолекулярного кініногену	Вроджений ангіоневротичний набряк	AD	С1-інгібітор
Дефіцит фактора І	Спонтанна активація альтернативного шляху з вживанням С3	Рецидивуючі піогенні інфекції, гломерулонефрит, гемолітико-уремічний синдром	AR	Фактору І
Дефіцит фактора Н	Спонтанна активація альтернативного шляху з вживанням С3	Гемолітико-уремічний синдром, мембрано-проліферативний гломерулонефрит	AR	Фактору Н
Дефіцит фактора D	Відсутність гемолітичної активності при активації альтернативного шляху	Інфекції, викликані нейсеріями	AR	Фактору D
Дефіцит пропердину	Відсутність гемолітичної активності при активації альтернативного шляху	Інфекції, викликані нейсеріями	XL	Пропердину
Дефіцит білка, що зв'язує манозу (МВР)*****	Порушене розпізнавання манози Порушена гемолітична активність в лектиновому шляху	Піогенні інфекції з низькою пенетрантністю, в основному безсимптомно	AR	МВР*****

Продовження таблиці

1	2	3	4	5
Дефіцит MASP2*****	Відсутність гемолітич- ної активності в лектиновому шляху	СЧВ-синдром, піогенні інфекції	AR	MASP2
Дефіцит рецеп- тору компле- менту 3 (CR3)	Дивись в табл. 66 LAD1		AR	INTGB2
Дефіцит мем- бранного ко- факторного білка (CD46)	Інгібітор альтернатив- ного шляху активації комплементу, знижено зв'язування C3b	Гломерулонефрит, ати- пічний гемолітико-уре- мічний синдром	AD	MCP
Дефіцит інгібі- тора мембра- ноатакуючого комплексу (CD59)	Еритроцити високо чут- ливі до комплементопосе- редкованому лізісу	Гемолітична анемія, тромбози	AR	CD59
Пароксиз- мальна нічна гемоглобінурія	Комплементопосеред- кованому гемоліз	Рецидивуючий гемоліз	Набута Х-зчеп- лена мутація	PIGA

Примітка: *C1г- і C1s-гени розміщені в 9,5 кб один від одного, тому C1г-дефіцитні особи часто мають дефіцит C1s.

#Генна дуплікація може призводити до двох активних C4A-генів, розміщених всередині 10 кб. C4-дефіцит потребує порушень в обох генах, зазвичай це результат делеції. **Тип 1 C2-дефіциту нерівномірно зв'язаний з HLA-A25, B18, -DR2 і комплотипом SO42 (повільний варіант фактору В, відсутність C2, типу 4 C4A, типу 2 C4B) і зазвичай зустрічається у білих (кавказоїдів) (1 на 10000). Є результатом 28 бп делеції, що призводить до незрілого стоп кодону в гені C2; C2 мРНК не продуціюється. Тип 2 дефіциту C2 дуже рідко і включає заміну амінокислот, що призводить до блокади секреції C2. ***Дефіцит C8-α завжди пов'язаний з дефіцитом C8*-γ. Ген, кодує C8-γ, картирований на хромосомі 9 і є нормальним. C8-γ ковалентно зв'язаний з C8-α. ****Асоціація слабша, ніж з C5, C6, C7 і C8 дефіцитами. C9 зустрічається 1 на 1000 японців. *****Популяційне дослідження не виявило суттєвого росту частоти інфекції у MBP-дефіцитних дорослих. *****Одиничний пацієнт.

Таблиця 66

Клінічні прояви, пов'язані з дефіцитом різних компонентів комплементу

Компоненти комплементу	Клінічні прояви
C1-інгібітор	Спадковий ангіоневротичний набряк
C1q	Висока частота імунокомплексної патології (системний червоний вовчак, гломерунефрит)
C1r	Ті ж
C2	»
C4	»
C3	Рецидивуюча піогенна інфекція
C5	Рецидивуюча гонококова (нейсеріальна) інфекція, висока частота системного червоного вовчаку
C6	Рецидивуюча гонококова інфекція
C7	Ті ж
C8	»
C9	Перебігає асимптоматично
Чинник I (C3b -інактиватор)	Рецидивуюча піогенна інфекція
Фактор H	Ті ж
Пропердін	Рецидивуюча гонококова інфекція

Спадковий ангіоневротичний набряк. Одним з клінічних прикладів первинного дефекту в системі комплементу є спадковий ангіоневротичний набряк, обумовлений недостатністю інгібітору першого компоненту комплементу – C1-інгібітору (C1-ІНГ). Це порівняно рідкісне захворювання, що успадковується за аутосомно-домінантним типом. Уперше клінічно було описане у 1888 р. В. Ослером, який звернув увагу на те, що члени однієї американської сім'ї протягом п'яти поколінь страждали від набряків, що з'являлися епізодично і рано чи пізно призводили до смерті.

Основним клінічним симптомом захворювання є рецидивуючий набряк шкіри і слизових оболонок без ознак запалення. Найчастіша локалізація набряку: 1) кінцівки; 2) обличчя; 3) слизова оболонка: а) шлунок і кишки; б) глотка (зів); в) гортань.

Клінічні особливості спадкової форми ангіоневротичного набряку, що відрізняють його від алергічної форми такого набряку: 1) обмеженість за площею; 2) щільна консистенція; 3) біле забарвлення; 4) відносна

безболісність при локалізації у шкірі; біль, нудота і діарея при набряку слизової оболонки шлунку і кишок; 5) відсутність сверблячки; 6) рідкісна наявність макуло-папульозного і ерітематозного висипу, що не зудить; 7) відсутність асоціації з кропив'янкою.

Набряк слизової оболонки кишок може бути причиною непрохідності, а набряк слизової оболонки верхніх дихальних шляхів – привести до асфіксії.

До чинників, що провокують розвиток набряку, відносяться: 1) травма: а) маніпуляції із зубами; б) тонзилектомія; в) ендотрахеальні маніпуляції; г) випадкова травма; 2) фізичне перенапруження; 3) менструація; 4) вагітність; 5) емоційний шок; 6) тривога, стрес. У 1/3 випадків причинні чинники розвитку набряку не встановлені. Досить часто хворі вказують на те, що за кілька годин до розвитку набряку в цьому місці вони відчують колення або відчуття стиснення.

Тривалість ангіоневротичного набряку, як правило, 24 - 72 години. Цю ознаку також можна використовувати для диференційної діагностики з алергічним ангіоневротичним набряком, для якого характерне більш швидке зникнення.

Частота нападів набряку в різних хворих варіює. Деякі хворі не мають набряків протягом декількох років, але вслід за цим можуть переносити його неодноразово протягом короткого часу. В інших набряки розвиваються постійно. Цікаво, що в останні два триместри вагітності і під час пологів ангіоневротичний набряк не розвивається. Цьому поки немає точного пояснення.

Патофізіологічні форми захворювання. В основі ангіоневротичного набряку лежить вроджена недостатність інгібітору, активованого першого компоненту комплексу – С1-ІНГ. Існує дві патофізіологічні форми недостатності С1-ІНГ. При першій формі, яка спостерігається у більшості хворих (85 - 90%), відмічається істинна недостатність кількості С1-ІНГ, проте функція його збережена. Ця патофізіологічна форма захворювання отримала назву *істинного спадкового ангіоневротичного набряку*.

Інша форма характеризується тим, що у хворих (10 - 15%) кількість С1-ІНГ нормальна, а у деяких випадках навіть підвищена, але функція його різко знижена. Така патофізіологічна форма отримала назву *варіантного спадкового ангіоневротичного набряку*. Обидві форми є спадковими, а хворі по цій ознаці – гетерозиготи.

Механізм спадкового ангіоневротичного набряку. Відомо, що критичний рівень плазматичного С1-ІНГ, при якому зберігається його нормальна пригнічуюча активність, дорівнює приблизно 30% вмісту в здорової людини. Відомо також, що функціонально С1-ІНГ бере участь у процесах згортання крові і фібринолізу, в утворенні кінінів і в контролі активації системи комплементу. Таке широке споживання С1-ІНГ час від часу створює умови, коли його концентрація падає нижче за критичний рівень, внаслідок чого розвиваються клінічні ознаки ангіоневротичного набряку. Наприклад, при травмі, яка є частою причиною набряку, активується фактор Хагемана. Цей фактор у свою чергу активує плазмін, який є активатором першого компонента комплементу – С1. За відсутності у периферичній крові достатньої кількості нормально функціонуючого С1-ІНГ розпочинається активація системи комплементу, перш за все, С4 і С2, з подальшим розвитком набряку. У теперішній час вважається, що конкретним причинним фактором розвитку набряку є брадикінін, один з представників кінінів, утворення яких індукується після активації другого компонента комплементу – С2.

Слід враховувати, що окрім вродженого ангіоневротичного набряку, існує придбаний ангіоневротичний набряк, який характеризується пізнім початком і зниженою кількістю С1-ІНГ при збереженні його функції. Зниження кількості С1-ІНГ обумовлено або різними захворюваннями, або розвитком аутоантитіл проти С1-ІНГ.

Лабораторні дослідження. Загальний аналіз крові (при відхиленні від нормальних величин дослідження повторювати 1 раз на 10 днів).

Дослідження вмісту С1-інгібітора і С2-, С4-компонентів комплементу. Група крові, резус-чинник.

Біохімічний аналіз крові (загальний білок, білірубін загальний і прямий, АЛТ, АСТ).

Контроль згортаючої системи крові 1 раз на 10 днів (для хворих, що приймають епсилон-амінокапронову кислоту або транексамову кислоту).

Для лабораторної діагностики ангіоневротичного набряку і диференціальної діагностики різних його форм визначають кількість С1-ІНГ, С4, С2, С3 і С1 (табл. 67).

Таблиця 67

Диференційна діагностика ангіоневротичного набряку
за лабораторними показниками

Компоненти комплексу	Рівень компонентів комплексу при різних формах ангіоневротичного набряку		
	істинна	варіантна	набута
C1-ІНГ	н 30% норми; активність нормальна	Нормальний або вищий за норму; активність порушена	н 30% норми; активність нормальна
C4-C2	Знижений	Знижений	Знижений
C3	Нормальний	Нормальний	Нормальний
C1	Нормальний	Нормальний	Знижений

Окрім описаного нами вродженого ангіоневротичного набряку з його двома патофізіологічними формами (істинний і варіантний) і набутого, існує також алергічний ангіоневротичний набряк, про який йтиметься нижче.

Лікування і профілактика спадкового ангіоневротичного набряку.

Рекомендації по зміні способу життя: протипоказані заняття, зокрема трудова діяльність, що пов'язані з небезпекою травматизації, фізичним зусиллям, механічним тиском.

I. Лікування при гострій атаці: свіжа або свіжозаморожена нативна плазма вводиться в дозі не менше 250-300 мл одномоментно, або 5% р-р ϵ -амінокапронової кислоти (ϵ -АКК) в/в краплинно по 100-200 мл, потім по 100 мл краплинно кожні 4 год., або 4 г/доб. всередину до повного припинення загострення. Замість ϵ -АКК можна застосовувати транексамову кислоту 1-1,5 г всередину 2-3 рази на добу.

При набряку у ділянці обличчя і шиї внутрішньовенно вводять нативну плазму в кількості 250-300 мл, ϵ -АКК 200-300 мл 5% розчину, лазикс 40 - 80 мг, дексазон 8 - 12 мг. При розвитку набряку гортані: інгалаційно 0,1% розчин адреналіну, 5% розчин ефедрину, бета-адреностимулятори. Розвиток набряку гортані вимагає госпіталізації хворого в відділення інтенсивної терапії чи ургентне ЛОР-відділення.

Розвиток абдомінального синдрому вимагає консультації хірурга.

II. Ситуаційна профілактика – у хворих з нечастими нападами ангіоневротичного набряку, які не загрожують життю (як правило, перед різного роду хірургічними втручаннями): свіжозаморожена плазма; ϵ -амінокапронова кислота; транексамінова кислота (небезпека тромботичних ускладнень); оксиметалон – 2,5 - 5,0 мг на день, 7 днів; даназол – 200 мг 3 рази на день, 7 днів.

III. Перманентна профілактика. Хворим призначають доназол (данол) в початковій дозі 600 мг на добу. Після досягнення клінічної ремісії хворий приймає 200 мг препарату на добу постійно. Замість доназолу можливе застосування метилтестостерону 0,01 г на добу. Після досягнення клінічної ремісії доза зменшується до 0,005-0,0075 г на добу.

Хворим із спадковим ангіоневротичним набряком при протипоказаннях до прийому доназолу і метилтестостерону рекомендований прийом ϵ -АКК 4 - 12 г на добу per os або транексамової кислоти 1 - 1,5 г на добу під контролем згортаючої системи крові.

Перед оперативним втручанням показано введення внутрішньовенно краплинно нативної плазми у кількості 250 - 300 мл, ϵ -АКК 200 мл 5% розчину, дексазону 8 - 12 мг (преднізолон 90 - 120 мг).

Хворі підлягають постійному диспансерному спостереженню з метою контролю медикаментозного лікування, проведення профілактичних заходів перед оперативними втручаннями, екстракціями зубів, ендоскопічними методами дослідження тощо, контролю згортаючої системи крові у хворих, які приймають ϵ -АКК або транексамову кислоту.

В даний час існує єдиний ефективний препарат для профілактики загострення і підтримки стійкої ремісії спадкового ангіоневротичного набряку - доназол (данол), який призначають в початковій добовій дозі 600 мг. Після досягнення клінічної ремісії доза препарату знижується до 200 мг препарату на добу постійно.

Як приклад імунної відповіді при спадковому дефіциті C1-інгібітору комплексу приводимо історію хвороби хворого П., 20 років (табл. 68), що страждає на спадковий дефіцит C1-інгібітору комплексу (спадковий ангіоневротичний набряк), та знаходилася на спостереженні у міському дитячому імунологічному центрі.

Хворий П., 20 років, скаржиться на появу в дитячому віці набряків в ділянці обличчя, язика, губ, що рецидивують протягом життя. При огляді виявляються локальні набряки шкіри і підшкірної клітковини верхньої та нижньої губи, язика. Подібні набряки спостерігаються у батька та у бабки хворого за батьківською лінією.

Діагноз: спадковий дефіцит C1-інгібітору комплексу (спадковий ангіоневротичний набряк в області губ, язика).

Таблиця 68

Імунограма хворого П., 20 років

Показник		Результат		Норма				
Гемоглобін		140		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		4,8		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		280		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		14		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		7,3		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
67	1	66	4	1	3	33	0	0
4890	70	4820	290	70	220	2410		
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	65	50 – 80	Ig G			15,5	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	1566	1000-2200					
Т- хелп.	%	39	33-46	Ig M			1,62	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	939	309-1571					
Т- супрес.	%	23	17-30	Ig A			2,7	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	554	282-999					
ІРІ	CD–4/CD– 8	1,69	1,4-2,0	ЦІК			26	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клі- тини CD-16	%	19	12 – 23	Поглиналина активність		ФЧ	78	60 – 80%
	Абс. число	458	72-543			ФІ	4,5	1,5 – 3,5
В-лімф.	%	12	17-31	НСТ -тест		спон.	10	до 10%
CD-22	Абс. число	390	109-532			Інд.	24	-
РБТЛ	спон.	9	до 10%	Комплемент		рез.	14	16%
	інд.	40	50-70%			СН-50	6	30 – 60 гем. Од/мл

Заключення імунограми: первинний імунодефіцит з недостатністю системи комплементу (активність С1- інгібітору комплементу знижена).

Діагноз: спадковий ангіоневротичний набряк в області губ, язика. Первинний імунодефіцит з недостатністю системи комплементу (активність С1-інгібітору комплементу знижена).

Лікування: ε-амінокапронова кислота 100 мл 5% р-р в/в краплинно кожні 6 год., потім по 1 г 4 рази на день всередину до повного припинення загострення; фуросемід 60 мг в/в через день.

Фізіологічний імунодефіцит раннього дитинства

Встановлено, що недостатність харчування матері у період внутрішньоутробного розвитку плоду призводить до порушення розвитку імунної системи (перш за все, це відображується на розмірах і функціях тимусу), що після народження і в зрілому віці може бути причиною негативних наслідків для людини.

У період розвитку плоду понад 22 тижні гестації під впливом харчових алергенів матері у ембріона може розвинутилася сенсibiliзація, здатна у майбутньому виявитися atopічними реакціями на цей конкретний алерген.

У період раннього постнатального дозрівання імунна система дитини знаходиться під добродійним впливом грудного молока, яке містить, окрім необхідних живильних речовин, різні гормони, що контролюють правильний розвиток імунної системи новонародженого. До них відноситься, зокрема, пролактин. На багатьох імунокомпетентних клітинах плоду є рецептор до пролактину, що відноситься до сімейства рецепторів до IL-2. Дія пролактину на клітини, що мають рецептор до пролактину, посилює функцію ЕК-клітин, залежну від Т-лімфоцитів активацію макрофагів, сприяє дозріванню і посиленню функції лімфоцитів, модулює диференціювання інтраепітеліальних гама-, дельта- Т-лімфоцитів.

Нестача у цей період вітамінів, мінеральних солей, мікроелементів і антиоксидантів у раціоні матері може призвести до розвитку недостатності імунної системи новонародженого.

У період після відлучення від грудного харчування під впливом харчових продуктів відбувається поляризація функції Т-хелперів 1-го й 2-го типу, розвивається толерантність до харчових продуктів, закладається основа для проявів atopії.

Перелік клінічних ознак, які дозволяють запідозрити наявність первинного імунодефіциту, приведені у таблиці 50, а характеристика основних імунологічних проявів первинних імунодефіцитів – у таблиці 51.

НАБУТІ ІМУНОДЕФІЦИТНІ СТАНИ

Здатність імунної системи організму протистояти різним інфекційним чинникам (бактерії, віруси, грибки) є невід'ємною частиною процесу виживання людини. Здатність організму людини протидіяти різним мікроорганізмам обумовлена двома механізмами: неспецифічною протиінфекційною резистентністю, яка направлена на безліч інфекційних агентів, і розвитком специфічного набутого імунітету до конкретних мікроорганізмів.

Набута резистентність популяції виникає через адаптивний імунітет у більшій частини населення після вакцинації або перенесеної інфекції. Сприйнятливість для всіх інфекцій є індивідуальною і завжди обумовлена недостатністю імунітету. Якщо є резистентність – імунітет, то не виникають навіть особливо небезпечні інфекції.

Умовно-патогенні бактерії і гриби індукують інфекційний процес в організмі з нормальними захисними механізмами лише тоді, коли співвідношення інфікуючої дози на одиницю захисного чинника, наприклад, на один фагоцит, перевищуватиме якийсь критичний рівень, тобто при **відносному імунодефіциті**. У такій ситуації фагоцит не в змозі поглинути і перетравити дане число мікробів. Зазвичай інфекції, що реалізуються («що викликаються») умовно-патогенними мікробами, виникають у людей з дефіцитами у системі імунітету, коли для цього достатньо невеликої дози мікроорганізмів, які не інфікують людей з нормальною системою імунітету, тобто за наявності **абсолютного імунодефіциту**.

У зв'язку з цим з'ясування причин ослаблення імунологічного захисту організму, імунологічна характеристика станів, що супроводжуються порушенням імунної відповіді і розробка методів їх імунологічної корекції є важливим завданням діагностики і лікування набутих імунодефіцитних станів.

Недостатність імунітету та інфекції

Інфекція (інфекційний процес) – патологічний процес в організмі, що виникає внаслідок взаємодії між патогенним мікроорганізмом і клітинами та тканинами *неімунного, чутливого* макроорганізму, супроводжується розмноженням мікроорганізму, зміною реактивності макроорганізму, пошкодженням тканин. Інфекція – це один з можливих

результатів взаємодії мікро- і макроорганізму. Іншим, ймовірно, частішим, є природна резистентність, виникнення імунітету або його посилення (за наявності).

Для виникнення інфекційного процесу необхідно три основні умови: *патогенний збудник, проникнення його у внутрішні середовища організму, сприйнятливість макроорганізму*. Причому розвиток інфекційного процесу визначається ступенем вираженості трьох названих умов. За першої умови, він залежить від дози і вірулентності збудника, за другої – від стану природних бар'єрів макроорганізму і місця проникнення збудника, за третьої – від резистентності імунітету макроорганізму.

Хоча індукція та інтенсивність інфекційного процесу і залежать від дози, вірулентності, шляху проникнення збудника, проте, головним є ступінь недостатності природного або набутого імунітету макроорганізму. Саме недостатність імунітету – *відносний* (до даного збудника) або *абсолютний імунодефіцит*, у кожній конкретній ситуації служить визначальним чинником розвитку інфекції.

Тому інфекційна хвороба – це, перш за все, імунодефіцитна хвороба у індивіда, у якого патогенність інфекту, що проник, більше його «імунітетних можливостей» у момент зараження.

Здатність організму людини протистояти різним мікроорганізмам обумовлена двома механізмами: *неспецифічною протиінфекційною резистентністю*, яка відразу направлена на безліч інфекційних агентів, і розвитком специфічного набутого імунітету до конкретних мікроорганізмів.

Набута резистентність популяції виникає через адаптивний імунітет у більшості частини населення після вакцинації або перенесеної інфекції. Чутливість до всіх інфекцій є індивідуальною і завжди обумовлена недостатністю імунітету до інфекції. Якщо є резистентність – імунітет, то не виникають навіть особливо небезпечні інфекції. Через відсутність чутливих людей після тотальної вакцинації була ліквідована захворюваність віспою. Якби були високоефективні вакцини, то можна було б звести до мінімуму решту інфекцій, тоді могли б захворіти тільки люди з імунодефіцитами.

Умовно-патогенні бактерії і гриби індукують інфекційний процес в організмі з нормальними захисними механізмами лише тоді, коли співвідношення інфікуючої дози на одиницю захисного чинника, наприклад, на один фагоцит, перевищуватиме якийсь критичний рівень, тобто при **відносному імунодефіциті**. У такій ситуації фагоцит не в змозі поглинути і перетравити дане число мікробів. Зазвичай інфекції, що реалізуються («що викликаються») умовно-патогенними мікробами, виникають у людей з

дефіцитами у системі імунітету, коли для цього достатньо невеликої дози мікроорганізмів, що не інфікують людей з нормальною системою імунітету, тобто за наявності **абсолютного імунодефіциту**.

Облігатно-патогенні бактерії (особливо небезпечних інфекцій – чуми, сибірської виразки та ін.) мають високу вірулентність, чинники знешкодження і подолання природних бар'єрів імунітету нормального, але не імунного до них організму (*відносний імунодефіцит*). Для захисту від них необхідна попередня активація системи імунітету, індукція антитіл і/або імунних Т-клітин, тобто створення імунітету, тоді і ці бактерії не зможуть його подолати.

Багато вірусів здатні долати бар'єри природного природженого імунітету, проте після індукції придбаного імунітету шляхом вакцинації (кір, поліомієліт, грип та ін.) інфекція не виникає.

Набуті (вторинні) імунодефіцити

Набутий (вторинний) імунодефіцит – це порушення імунної системи, що розвиваються у постнеонатальному періоді або у дорослих і що не є результатом генетичних дефектів.

Таким чином, під терміном "**вторинний імунодефіцит**" слід розуміти порушення імунітету, що виникають у результаті соматичних та інших хвороб, а також інших чинників і мають клінічні прояви (Міжнародна класифікація хвороб, X перегляд).

Набутий (вторинний) імунодефіцит – це клініко-імунологічний синдром: а) що розвинувся на фоні раніше нормально функціонуючої імунної системи; б) що характеризується стійким значним зниженням кількісних і функціональних показників імунного статусу; в) є зоною ризику розвитку хронічних інфекційних захворювань, автоімунної патології, алергічних хвороб і пухлинних новоутворень.

З такого визначення поняття набутого (вторинного) імунодефіциту, виходять наступні його особливості.

1. По-перше, порушення у системі імунітету дійсно вторинні і з'являються на фоні раніше нормального здоров'я як в клінічному, так і в імуно-лабораторному відношенні. Це можна з'ясувати протягом бесіди з хворим.

2. Порушення в імунній системі повинні носити стійкий і виражений характер. Це важлива умова, оскільки відомо, що показники імунної системи лабільні, рухомі, що дозволяє різним її ланкам взаємодоповнювати

й "підстраховувати" один одного. Тому транзиторні, тимчасові зміни параметрів імунітету можуть бути обумовлені особливостями ситуативного реагування.

3. Порушення в імунній системі повинні носити не тільки кількісний характер. Слід оцінювати також функцію тих або інших клітин. Відомі випадки, коли зниження кількості, наприклад НК-клітин, компенсувалося їх підвищеною функціональною активністю. Якщо ж зниження кількості тих або інших клітин імунної системи супроводжується одночасним порушенням їх функції – це безумовно найважливіша лабораторна ознака імунodefіциту.

4. Порушення у системі імунітету можуть зачіпати показники як специфічного (адаптивного) імунітету, так і неспецифічної резистентності, тобто вродженого (природного) імунітету.

5. Порушення у системі імунітету характеризуються переважним ураженням однієї з ланок імунітету (клітинного, гуморального, комплементарного чи фагоцитарного), інші зміни імунологічних показників носять вторинний, як правило, компенсаторний характер. Можливі комбіновані порушення імунітету.

6. Важливо розуміти наступне: як правило, на прийом до лікаря потрапляє хворий, у якого вже є клінічні ознаки вторинного імунodefіциту, наприклад хронічна, резистентна до традиційної терапії, інфекційно-запальна патологія. У цьому випадку потрібне активне втручання клінічного імунолога. Проте, важливо націлити лікаря на те, що у деяких, так званих практично здорових осіб, можуть бути виявлені імунолабораторні ознаки вторинного імунodefіциту, що супроводжуються лише непрямими клінічними ознаками, наприклад підвищеною втомленістю, яка ще не набула хронічного характеру. У цьому випадку краще говорити про транзиторні зміни в імунограмі, що не підкріплені клінікою і, в багатьох випадках, не вимагають призначення імуноотропних препаратів. Для уточнення ситуації такі хворі потребують повторного спостереження. У такому разі слід пам'ятати, що дана людина знаходиться у зоні ризику розвитку тієї або іншої патології, пов'язаної з вторинним імунodefіцитом: інфекційної, аутоімунної, алергічної, онкологічної тощо. Разом з тим, приналежність до "зони ризику" – це ще, на щастя, зворотня ситуація, і такій людині можна допомогти шляхом проведення імунореабілітаційних заходів.

Нижче приведені причини, які можуть викликати розвиток вторинного імунodefіциту.

Причини розвитку вторинних імунодефіцитів

I. Інфекційні

1. Вірусні інфекції:

а) гострі – кір, краснуха, грип, вірусна паротитна хвороба (епідемічний паротит), вітряна віспа, гепатити, герпес та ін.;

б) персистуючі – хронічний гепатит В, підгострий склерозуючий паненцефаліт, СНІД та ін.;

в) вроджені – цитомегалія, краснуха (TORCH-комплекс).

2. Бактеріальні інфекції: стафілококова, пневмококова, менінгококова, туберкульоз та ін.

3. Протозойні інвазії і гельмінтози (малярія, токсоплазмоз, лейшманіоз, трихінільоз, аскаридоз та ін.).

II. Аліментарні (порушення харчування):

1. Білково-енергетична недостатність.

2. Дефіцит мікроелементів (Zn, Cu, Fe), вітамінів – ретинолу (А), аскорбінової кислоти (С), альфа-токоферолу (Е), фолієвої кислоти.

3. Виснаження, кахексія, втрата білка через кишечник, нирки.

4. Вроджені порушення метаболізму.

5. Зайве харчування, ожиріння.

6. Синдром порушення всмоктування у кишечнику.

III. Метаболічні:

1. Хронічна ниркова недостатність, уремія, нефротичний синдром.

2. Хронічні захворювання печінки.

3. Цукровий діабет.

4. Гіперкатаболізм імуноглобулінів.

IV. Стани, що призводять до втрати імунокомпетентних клітин і імуноглобулінів (кровотечі, лімforeя, опіки, нефрит).

V. Злоякісні новоутворення, особливо лімфопроліферативні.

VI. Автоімунні захворювання.

VII. Екзогенні й ендогенні інтоксикації (отруєння, тиреотоксикоз, декомпенсований цукровий діабет).

VIII. Імунодефіцит після різних впливів:

1. Фізичних (іонізуюче випромінювання, ЗВЧ та ін.).

2. Хімічних (імуносупресори, цитостатики, кортикостероїди, наркотики, гербіциди, пестициди та ін.).

3. Неприятливі екологічні чинники.

4. Імунодепресивні заходи лікування: лікувальні препарати (імунодепресанти, глюкокортикостероїди, цитостатики, антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати).

5. Професійні шкідливості, у тому числі рентгенологічне випромінювання, радіоактивний вплив, біологічно активні та хімічно агресивні речовини.

6. Різні види стресу (емоційний, психічні травми, фізичний, спортивні перевантаження та ін.).

IX. Різні важкі захворювання, хірургічне втручання, наркоз, опіки.

X. Порушення нейрогормональної регуляції.

XI. Вікові фактори: ранній дитячий вік, старечій вік, вагітність.

Слід ще раз підкреслити, що за клінічними ознаками і лабораторними даними вторинні і первинні імунodefіцити вельми схожі, аж до існування взаємозв'язку між характером імунних порушень і типом збудника. Принциповою відмінністю залишається причина, що лежить в основі імунних порушень: при первинних - це вроджений дефект, при вторинних – набутий.

Точно також, як і первинні, вторинні імунodefіцити можуть бути обумовлені порушенням функції однієї з основних систем імунітету: гуморальної (В-системи), клітинної (Т-системи), системи фагоцитів, системи комплементу або декількох (комбіновані дефекти).

Серед вторинних імунodefіцитів виділено три форми:

- набута;
- індукована;
- спонтанна (Код МКХ-10 **D.84.9**).

Набута форма вторинного імунodefіциту є синдром набутого імунodefіциту (СНІД), що розвивається у результаті ураження імунної системи вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ).

Індукована форма (Код МКХ-10 **D.84.8**) вторинного імунodefіциту виникає у результаті конкретних причин, що викликали її появу: рентгенологічне випромінювання, цитостатична терапія, застосування кортикостероїдів, травми і хірургічні втручання, а так само порушення імунітету, що розвиваються повторно по відношенню до основного захворювання (діабет, захворювання печінки, нирок, злоякісні новоутворення).

Спонтанна форма (Код МКХ-10 **D.84.9**) вторинного імунodefіциту характеризується відсутністю явної причини, що викликала порушення імунної реактивності. Клінічно вона виявляється у вигляді хронічних, часто рецидивуючих інфекційно-запальних процесів бронхо-легеневого апарату, придаткових пазух носа, урогенітального і шлунково-кишкового тракту, очей, шкіри, м'яких тканин, викликаних опортуністичними (умовно-патогенними) мікроорганізмами. Тому хронічні, часто рецидивуючі, уповільнені, такі, що важко піддаються лікуванню традиційними

засобами, запальні процеси будь-якої локалізації у дорослих розглядаються як клінічні прояви вторинного імунodefіцитного стану.

У кількісному відношенні спонтанна форма є домінуючою формою вторинного імунodefіциту.

Види імунodefіцитів (залежно від етіологічного чинника):

- *уточнений* (інфекційний, токсичний, метаболічний, фізичний, психогенний, посттравматичний, з вказівкою конкретного діагнозу – захворювання його викликало) (Код МКХ-10 **D.84.8**);

- *неуточнений* (криптогенний або есенціальний, або ідіопатичний, або спонтанний – виставляється за відсутності будь-якого етіологічного чинника) (Код МКХ-10 **D.84.9**).

До видів уточнених імунodefіцитів відносяться:

- *інфекційний імунodefіцит* формується у результаті дії інфекційного збудника, у т.ч. умовно-патогенного (вірусний, бактеріальний, протозойний, грибковий, гельмінтний);

- *токсичний імунodefіцит* розвивається за умов тривалого впливу екзо- та ендотоксинів, ксенобіотиків тощо (екзогенний, медикаментозний, професійний, ендогенний, опіковий тощо);

- *метаболічний імунodefіцит* розвивається за умов тривалого порушення обміну речовин, у т.ч. порушення кислотно-лужної рівноваги (харчовий, обмінний, через дефіцит білків, порушення всмоктування тощо);

- *фізичний імунodefіцит* розвивається у результаті тривалої дії на організм людини іонізуючого та ультрафіолетового опромінення, дії високих частот і полів тощо;

- *психогенний імунodefіцит* розвивається за умов тривалої дії психо-емоційного перевантаження, стресів, захворювань ЦНС тощо;

- *посттравматичний імунodefіцит* (у т.ч. операційний) розвивається за умов важких обширних травм, опіків, об'ємних і тривалих оперативних втручань, крововтрат, лімфореї тощо.

Типи дефектів імунної системи:

- *лімфоцитарний імунodefіцит* характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами Т-клітинної ланки імунної системи;

- *гуморальний імунodefіцит* характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами В-клітинної ланки імунної системи, у тому числі продукції імуноглобулінів;

- *фагоцитарний імунodefіцит* характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами фагоцитуючих клітин (моноцити/макрофаги, гранулоцити) імунної системи;

- *комплементарний імунодефіцит* характеризується стійкими змінами рівня та активності компонентів комплементу;

- *комбінований імунодефіцит* характеризується стійкими кількісними і/або функціональними змінами показників декількох (двох чи більше) ланок імунної системи. Доцільно виділяти провідний дефект імунної системи (наприклад, комбінований дефект з перевантаженням лімфоцитарного).

Класифікація вторинних імунодефіцитів за клінічної формою:

- *аутоімунна форма* характеризується відповідними клінічними та лабораторними даними (гіпергамаглобулінемія, підвищений рівень ЦІК тощо);

- *алергічна форма* (у т.ч. IgE-залежний, реакіновий) характеризується відповідними клінічними (гіперчутливість шкіри та слизових оболонок, в першу чергу, дихальної системи і шлунково-кишкового тракту) та лабораторними даними (еозинофілія, підвищений рівень IgE тощо);

- *імуно-проліферативна форма* характеризується формуванням пухлин у різних органах та системах з нагромадженням пухлинної маси лімфоїдно-моноцитарно-клітинного складу, збільшенням розмірів селезінки, мигдалин, аденоїдів, тимусу, пейєрових бляшок тощо;

- *паранеопластична форма* характеризується порушенням функціонування імунної системи в онкологічних хворих внаслідок дії пухлини на організм та ураження імунної системи після використання протипухлинних засобів (цитостатична терапія, опромінення тощо);

- *нейрогенна форма* (синдром хронічної втоми, нейроімуноендокринний синдром, імунодефіцит при психічних хворобах тощо);

- *змішана форма* – характеризується наявністю у хворого двох чи більше форм; доцільно виділяти провідну форму (наприклад, змішана форма з переважанням аутоімунної).

Варіанти перебігу імунодефіцитів

- *Гострий* – клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються та зберігаються протягом 1 місяця.

- *Підгострий* – клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються та зберігаються протягом 3 місяців.

- *Хронічний* – клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту розвиваються та зберігаються протягом 6 місяців.

- *Рецидивуючий* – клініко-лабораторні ознаки імунодефіциту повторно формуються раніше, ніж через 6 місяців після успішно проведеного лікування.

Ступені імунної недостатності (в залежності від абсолютної кількості лімфоцитів, норма абсолютної кількості лімфоцитів – $1,4 - 3,2 \times 10^9/\text{л}$):

1 ступінь імунної недостатності - мінімальний (ІН-1) – абсолютна кількість лімфоцитів становить $1,4 - 1,2 \times 10^9/\text{л}$; лабораторні показники знижені на 15 - 30% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може не проявлятися (компенсована форма).

2 ступінь імунної недостатності - середній (ІН-2) – абсолютна кількість лімфоцитів становить $1,1 - 0,9 \times 10^9/\text{л}$; лабораторні показники знижені на 35 - 55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит може проявлятися одним чи комбінацією, де кількох клінічних синдромів, підгострим чи хронічним варіантом перебігу.

3 ступінь імунної недостатності - високий (ІН-3) – абсолютна кількість лімфоцитів становить менше $0,9 \times 10^9/\text{л}$; лабораторні показники знижені більш ніж на 55% від середньої нормальної величини. Клінічно імунодефіцит проявляється вираженими клінічними симптомами.

Класифікація вторинних імунодефіцитів за функціональною недостатністю (ФН):

- **ФН І** – хворий зберігає працездатність, потребує амбулаторного лікування без видачі листка непрацездатності;

- **ФН ІІ** – хворий тимчасово втрачає працездатність або його працездатність обмежена, потребує амбулаторного лікування з видачею листка непрацездатності;

- **ФН ІІІ** – хворий втрачає працездатність тимчасово або має стійку втрату працездатності, потребує стаціонарного лікування та/або експертизи працездатності.

Основні форми, види, типи імунодефіцитів, ступені компенсації та недостатності імунної системи, варіанти перебігу та імунопатологічні синдроми представлені у таблиці 69.

Таблиця 69

Класифікація вторинних імунодефіцитів

Етіологія	Клінічна форма	Тип за дефектом імунної системи	Варіанти перебігу	Ступінь імунної недостатності	Ступінь функціональної недостатності
1. Імунодефіцит з встановленою етіологією (уточнений імунодефіцит) наводиться етіологічний варіант) (Код МКХ-10 D.84.8)	1. Інфекційна	1. Клітинний	1. Гострий	ІН-1	ФН І
	2. Автоімунна	2. Гуморальний	2. Підгострий	ІН-2	ФН ІІ
	3. Алергічна	3. Фагоцитарний	3. Хронічний	ІН-3	ФН ІІІ
	4. Імунопроліферативна	4. Гранулоцитарний	4. Рецидивуючий		
	5. Паранеопластична	5. Комплементарний			
	6. Нейрогенна	6. Комбінований			
	7. Змішана				
2. Імунодефіцит неуточнений (Код МКХ-10 D.84.9)					

Основною клінічною ознакою вторинних імунодефіцитів є наявність і конкретні клінічні форми інфекційного синдрому – рецидивів і загострень інфекцій, що викликаються умовно-патогенними мікроорганізмами – вірусами, бактеріями, грибами, паразитами.

Головна умова виникнення інфекційного процесу - сприйнятливість макроорганізму, тобто недостатність його імунітету (імунодефіцит), коли навіть умовно-патогенний мікроорганізм може викликати інфекцію. Зв'язок інфекцій, що викликаються умовно-патогенними мікроорганізмами з імунодефіцитом очевидна, оскільки тільки при його наявності можлива їх експансія.

Імунодефіцит - відносний або абсолютний – головна причина інфекцій, оскільки при підвищенні, стимуляції імунітету після вакцинації виникає резистентність до багатьох високо-вірулентних збудників. Так, шляхом вакцинації населення була ліквідована віспа, що загубила мільйони людей, зараз індукується несприйнятність до кору, поліомієліту, грипу, гепатиту В, кліщового енцефаліту, жовтої лихоманки та інших інфекцій. Це доводить, що навіть високо-вірулентні збудники не можуть

подолати заздалегідь мобілізовані імунні бар'єри організму. Отже, вірулентність збудників інфекцій не абсолютна і організм з достатньо високим ступенем специфічної і неспецифічної активності імунітету – тобто імунний – в змозі протистояти їй.

Діагностика вторинних імунодефіцитів

Першим етапом діагностики є *збір анамнезу і з'ясування скарг* хворого, які залежно від виду імунопатології можуть істотно розрізнятися.

При імунодефіциті в анамнезі зазвичай виявляються рецидивуючі інфекції, характер і локалізація яких може указувати на вид імунодефіциту. Алергічний процес має свої особливості і вже тільки на підставі анамнезу можна іноді встановити правильний діагноз.

Характерні риси має анамнез при автоімунних захворюваннях, що дозволяє відрізнити їх від інших видів патології. Лімфопроліферативні і онкологічні процеси також мають властиві для них ознаки. Наступним етапом є проведення імунологічних досліджень, що дозволяють оцінити імунний статус хворого з передбачуваним імунодефіцитом.

«Імунний статус» - це стан системи імунітету здорового або хворого у певний момент часу за конкретних умов навколишнього середовища.

Імунологічний, або імунний статус (ІС) характеризується комплексом інформативних показників, що відображають стан різних ланок системи імунітету у момент дослідження при конкретному процесі або захворюванні. Оцінка імунного статусу – це процес отримання комплексу неспецифічних і специфічних кількісних і функціональних показників, що відображають стан системи імунітету. Відображаючи форму і варіант захворювання, показники імунного статусу є основою для створення імунологічного «образу» хвороби, тобто її імунологічної характеристики, виявлення дефектної ланки імунітету.

Імунодіагностика – це застосування сукупності імунологічних методів для виявлення захворювання або визначення збудника хвороби у досліджуваному матеріалі. Всі методи імунодіагностики діляться на 2 групи:

- *загальні неспецифічні методи*, що характеризують стан різних ланок системи імунітету: лімфоцитів, гранулоцитів, макрофагів, комплементу. Зазвичай їх застосовують для виявлення дефекту в системі імунітету, тобто при імунодефіцитах;

- *специфічні методи*, що дозволяють виявити антитіла, імунні Т-лімфоцити, антигени збудника в організмі людини або у зовнішньому середовищі. Ці методи використовують для діагностики інфекцій, алергії, автоімунних захворювань.

Стандарт діагностики при вторинних імунодефіцитних станах представлений наступними дослідженнями.

1. Обов'язкове лабораторне обстеження:

- дослідження імунного статусу (визначення загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, субпопуляцій Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, рівня імуноглобулінів А, М, G, фагоцитозу);

- контроль виявлених порушень після курсу проведеної терапії.

2. Додаткові методи дослідження:

- спеціальні імунологічні дослідження залежно від клінічних проявів і дефектів, що виявляються, при первинній оцінці імунного статусу, такі як дослідження функціональної активності класів і субкласів лімфоцитів, гемолітичної активності системи комплементу, неспецифічних гострофазових показників, інтерферонового статусу, імунного контролю умовнопатогенних інфекцій та ін.;

- інструментальна діагностика;

- консультації фахівців.

Основні ознаки вторинних імунодефіцитів:

- відсутність зв'язку із спадковістю і генетичною обумовленістю;

- виникнення на фоні нормальної реактивності у зв'язку із захворюванням, дією несприятливих фізичних і біологічних чинників, способів або засобів лікування;

- збереження дефіциту при лікуванні основного захворювання і усуненні чинників, що індукують його;

- відсутність або тривала сповільнена нормалізація імунного статусу.

Характеристика порушень імунного статусу при вторинних імунодефіцитах представлена у таблиці 70.

Таблиця 70

Характеристика вторинних імунодефіцитів

Показники	Індуктори			
	Бактеріальні інфекції	Стрес	Неспецифічні хронічні захворювання	Лікарські препарати, опромінювання
Лімфоцити	+, рідко -	-	+/-	-
Т-лімфоцити	-	-	-	-
CD-4	+/-	-	+/-	-
CD-8	+	+	+	+
В-лімфоцити	+	+/-	+	+/-
Імуноглобуліни	Дисімуноглобулінемія	Дисімуноглобулінемія	Дисімуноглобулінемія	Дисімуноглобулінемія
НК-клітини	+/-	-	+/-	-
Фагоцитоз	+/-	+	+/-	-

Примітка: (+) - підвищення, (-) - зниження показника.

Клініко-імунологічна характеристика вторинних імунодефіцитів

Переважаючі Т-клітинні імунодефіцити

Т-лімфоцитопенічний синдром.

Паракортикальні зони лімфовузлів запустівають, лімфоїдна тканина атрофується. Знижена кількість Т-лімфоцитів на 15% і більше. Діагноз встановлюється при повторному підтвердженні на фоні ремісії основного захворювання.

Варіанти: автоімунний (з наявністю анти-Т-клітинних антитіл), стресовий, токсичний (лікарський), вірусний, дисметаболічний, при саркоїдозі, лімфограгулематозі, Т-лейкозі та ін.

Клінічна картина: рецидивуючі вірусні інфекції з тривалим перебігом у поєднанні з бактерійними інфекціями.

Синдром Т- клітинного імунорегуляторного дисбалансу.

Імунний статус: відношення Th-CD4/Ts-CD8 менше 1,4 (чим менше, тим сильніше виражений вторинний імунодефіцит). Діагноз встановлюється при виявленні і підтвердженні цих порушень у період ремісії основного захворювання.

Клінічна картина: поліморфні рецидивуючі інфекції різної локалізації.

Синдром Т-клітинного імунорегуляторного дисбалансу з підвищеною цитотоксичною реактивністю.

Імунний статус: відносний лімфоцитоз. Імунорегуляторний індекс Th-CD4/Ts-CD8 менше 1,4 (чим менше, тим сильніше виражений вторинний імунodefіцит). Різко підвищені рівні NK-клітин (CD16), IgM, IgG, збільшений НСТ-тест. Є ознаки розвитку цитотоксичної реакції на фоні внутрішньоклітинної інфекції, наприклад герпес-вірусна, цитомегаловірусна інфекції.

Клінічна картина: поліморфні рецидивуючі інфекції різної локалізації.

Синдром дефіциту лімфокінів та їх рецепторів.

Встановлюється при неодноразовому підтвердженні.

Переважно В-клітинні імунodefіцити

Пангіпогамаглобулінемія.

Гіпоплазія лімфoїдних фолікулів, атрофічні лімфовузли.

Імунний статус: зменшення концентрації гамаглобулінів у сироватці крові, зниження рівня природних антитіл, зменшення у крові та інших біологічних рідинах (слина, секрет) IgA, M, G при нормальному або помірно пониженому рівні і функціональній активності Т-лімфоцитів.

Клінічна картина: переважають рецидивуючі бактерійні інфекції дихальних шляхів, легенів, сепсис.

Дисімуноглобулінемія.

Імунний статус: зміна співвідношення між імуноглобулінами при обов'язковому зниженні концентрації одного з них на фоні нормального і підвищеного рівня інших.

Синдром дефіциту антитіл.

Імунний статус: відсутність антитіл проти виявлених збудників інфекцій (наприклад, до стафілококу, стрептококу).

Клінічна картина: рецидивуючі інфекції.

Дефіцит секреторного IgA.

Імунний статус: у слині, трахеобронхіальному, кишковому та інших секретах відсутній (понижений) рівень секреторного IgA.

Клінічна картина: хронічні бронхіти, запалення слизової оболонки ротової порожнини (парадонтози) хронічні тонзиліти, отити та ін.

Вторинний імунodefіцит при В-клітинних пухлинах (плазмодітома Вальденстрема, лімфоми, В-клітинний лейкоз).

Вторинний імунodefіцит з явищами дисімуноглобулінемії і аутоімунним компонентом

Імунний статус: характерні нейтрофільний лейкоцитоз, збільшення рівня плазмочитів, В-лімфоцитів, збільшення Th2 (CD4+), CD8+, рівня IgM, ЦІК, комплементу, ШОЕ, СРБ і підвищення (рідше зниження) активності фагоцитів.

Дефіцити макрофагів і гранулоцитів

Синдром гіперактивації макрофагів-моноцитів

Імунний статус: моноцитоз, збільшення ІЛ-1 у біологічних рідинах.

Клінічна картина: лихоманковий синдром, артрити і запалення різної локалізації.

Пангранулоцитопенія, дефіцит гранулоцитів

Імунний статус: агранулоцитоз і нейтрофілопенія.

Варіанти - аутоімунний, алергічний, токсичний, інфекційний.

Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання, виразка слизових оболонок.

Синдром гіпереозінофілії

Імунний статус: підвищення кількості еозінофілів у крові, секретах, тканинах.

Клінічна картина: аутоімунні, алергічні, паразитарні захворювання.

Дефіцит рецепторів нейтрофілів і молекул адгезії

Імунний статус: відсутність або зниження кількості нейтрофілів з відповідними рецепторами і молекулами. Зниження їх адгезії до поверхні клітин.

Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.

Дефіцит хемотаксичної активності нейтрофілів

Імунний статус: зниження спонтанної та індукованої рухливості нейтрофілів.

Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.

Дефіцит метаболічної активності нейтрофілів

Імунний статус: зниження показників стимулюючого НСТ-тесту, активності мієлопероксидази, інших ферментів.

Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.

Дефіцит поглинальної функції нейтрофілів

Імунний статус: зниження фагоцитарного числа і фагоцитарного індексу.

Клінічна картина: гнійно-септичні захворювання.

Дефіцит перетравлюючої активності нейтрофілів

Імунний статус: відсутнє або понижено перетравлювання мікроорганізмів.

Клінічна картина: рецидивуючі запальні процеси, частіше - шкірних покривів.

Панлейкопенічний синдром

Варіанти: токсичний, автоімунний, інфекційний, радіаційний. Зменшення кількості всіх лейкоцитів, спустошення кісткового мозку, пригнічення утворення колоній.

Клінічна картина: важкі форми інфекцій, сепсис.

Загальний лімфоцитопенічний синдром

Варіанти: автоімунний з антилімфоцитарними антитілами і лімфоцитолітичний, як наслідок руйнування лімфоцитів екзогенними чинниками; вірусна лімфоцитопенія.

Імунний статус: лімфоцитопенія (кількість лімфоцитів на 15% і більш нижча за норму, синдром «недостатності лімфоцитів»).

Клінічна картина: стійко рецидивуючі локалізовані або генералізовані бактерійні та вірусні інфекції, іноді спленомегалія.

Синдром поліклональної активації лімфоцитів

Імунний статус: у крові присутні антитіла різної специфічності до автоантигенів, наростає їх титр до інших антигенів, гіперплазія фолікулів лімфатичних вузлів, підвищення рівня імуноглобулінів IgG, збільшення Т-хелперів CD4 і зниження рівня Т-супресорів CD8, В-лімфоцитів, при близькому до норми рівні загальних Т-лімфоцитів.

Клінічна картина: інфекційні, автоімунні і алергічні процеси.

Лімфоаденопатія (локалізована або генералізована)

Варіанти: з нормальним рівнем лімфоцитів у крові; з Т-лімфопенією.

Клінічна картина: гіперплазія лімфатичних вузлів, тривалий субфебрилітет, вегетативна дисфункція (дистонія, кардіалгія та ін.).

Синдром гіпертрофії та гіперплазії мигдалин і аденоїдів. Хронічний тонзиліт, аденоїди; кількісна і функціональна дисфункція лімфоцитів і цитокінів.

Посттонзилектомічний синдром

Клінічна картина: рецидивуючі захворювання верхніх дихальних шляхів після видалення мигдалин у зв'язку з хронічним тонзилітом. Рецидивуючі інфекції носоглотки і у ділянці дужок мигдалин.

Імунний статус: можливо помірне зниження Т-лімфоцитів, дисбаланс їх субпопуляцій, дисімуноглобулінемія.

Постспленектомічний синдром. Пригнічення продукції антитіл на тимуснезалежні антигени (стрептококи, стафілококи та ін.), можлива Т-клітинна лімфопенія, підвищена чутливість до інфекцій.

Тиміко-лімфатичний синдром характеризується поєднанням тимомегалії, недостатності надниркових залоз і функціональної активності лімфоцитів.

Клінічна картина: адинамія, бліда мармурова шкіра, задишка у спокої, мікролімфоаденопатія, гіперсимпатикотонія.

Синдром патології імунних комплексів

Імунний статус: високі рівні імунних комплексів у крові, відкладення їх в тканинах, зниження активності фагоцитів, пригнічення активності Fc-рецепторів лімфоцитів;

Клінічна картина: васкуліти при імунних, алергічних, інфекційних захворюваннях; гепатоспленомегалія, телеангіоектазії.

Метаболічні вторинні імунодефіцити

Дефіцити мікроелементів.

Дефіцит цинку - атрофія лімфоїдної тканини, пригнічення функції Т-хелперів і нейтрофілів, ентеропатичний акродерматит.

Дефіцит міді - нейтропенія, порушення функції фагоцитів і Т-лімфоцитів.

Імунодефіцит при гіповітамінозі.

Дефіцит вітаміну С - порушення функції фагоцитів, пригнічення синтезу антитіл.

Імунодефіцити при недостатності білка (аліментарної та ін.) і дисліпопротеїнеміях, порушеннях вуглеводного обміну.

Недостатність компонентів комплементу

Синдром гіпокомплементемії

Імунний статус: зниження гемолітичної активності комплементу, збільшення числа імунних комплексів в крові.

Для набутого ангіоневротичного набряку характерні:

Вторинний дефіцит кількості C1-інгібітора (C1-ІНГ) спостерігається при: а) лімфосаркомі; б) хронічній лімфоцитарній лейкемії; в) макроглобулінемії; г) множинній мієломі; д) деяких пухлинах; е) хворобах сполучної тканини (наприклад, системному червоному вовчаку); ж) кріоглобулінемії.

Дефіцит C1-ІНГ обумовлений підвищенням його споживанням. Цей дефіцит декомпенсується в умовах підвищеного утворення імунних комплексів і активації комплементу за класичним шляхом.

Продукція аутоантитіл до C1-ІНГ з подальшим його руйнуванням і порушенням у зв'язку із цим функціональної активності. Кількість C1-ІНГ у периферичній крові знижена. У хворих відсутні пухлини або захворювання сполучної тканини.

Інші порушення в системі комплементу. Дефіцит С1 спостерігається при вовчаковому синдромі і виявляється частими бактеріальними інфекціями. Дефіцит С2 спостерігається при геморагічному васкуліті і СЧВ. Дефіцит С3 і інгібітора С3b проявляється частими гнійними інфекціями. Дефіцит може бути вродженим. Він також спостерігається при нефриті і захворюваннях, при яких витрачається С3 (СЧВ). Дефіцит С4 спостерігається при СЧВ. Дефіцит С5 спостерігається при СЧВ і виявляється частими інфекціями, викликаними *Neisseria spp.* Дефіцит С7 спостерігається при синдромі Рейно і виявляється інфекціями, викликаними *Neisseria spp.* Дефіцит С7 і С8 проявляється частими інфекціями, викликаними *Neisseria spp.*

Клінічна картина: автоімунні та інфекційні захворювання, рецидивуючий локальний набряк шкіри та підшкірної клітковини.

Лікування аналогічно лікуванню спадкового ангіоневротичного набряку з урахуванням наявності аутоімунних та інфекційних процесів.

Дефіцит тромбоцитів

Тромбоцитопенічний синдром з антитромбоцитарними антитілами (імунна тромбоцитопенія).

Варіанти: автоімунний, алергічний, токсичний, інфекційний.

Імунний статус: порушення адгезії і функції тромбоцитів.

Клінічна картина: тромбоцитопенічна пурпура.

Вторинні імунодефіцити в дитячому віці

До чинників, що сприяють вторинній імунологічній недостатності у дітей відносяться відхилення в антенальному періоді розвитку плоду такі, як гестози І і ІІ половини вагітності, перенесені жінкою різні захворювання, особливо у 1-му триместрі вагітності, професійні шкідливості у батьків, шкідливі звички (алкоголь, нікотин, наркотики, токсичні речовини), психоемоційні стреси. Чітким моментом індукції вторинного імунодефіциту є патологія пологів, частіше це пологи передчасні з великою кількістю причинно-значущих чинників, відшарування плаценти під час пологів, фармакологічне знеболення, післяродові кровотечі, інфікування геніталій тощо. Переважна більшість дітей з придбаними імунодефіцитами мають ознаки і симптоми наслідків перинатального пошкодження мозку з відхиленням за шкалою Апгар і розвитком неврологічної симптоматики, у періоді новонародженості часті гнійничкові

захворювання, порушення функції шлунково-кишкового тракту і респіраторної системи. Частота останніх клінічних симптомів корелює з штучним і раннім змішаним вигодовуванням. Внутрішньоутробна інфекція також вносить свій внесок до формування імунодефіцитних хвороб у дітей. У періоді раннього дитинства при недостатності імунної системи посилюється схильність до харчової алергії, незвичайних реакцій на вакцинацію і лікарські сполуки. До певного часу така дитина залишається клінічно здоровою, а наявність у неї вторинного імунодефіциту маскується різними нетиповими симптомокомплексами.

Діти, що підлягають імунологічному обстеженню для виявлення вторинних імунодефіцитів, повинні виділятися у першу чергу з групи тих, що часто і тривало хворіють на різні захворювання. Так, важкий перебіг гнійно-септичних інфекцій, особливо у клінічній формі сепсису, супроводжується у дітей комбінованою імунологічною недостатністю.

Вторинні імунодефіцити у дітей можуть клінічно виявлятися будь-якою інфекцією, наприклад, пневмонією, резистентною до традиційної терапії, хронічними осередками інфекції. Типовою клінічною маскою вторинного імунодефіциту є тривалий субфебрилітет, коли його причини не вдається клінічно і лабораторно ідентифікувати. При вторинних імунодефіцитах по Т-системі лімфоцитів клінічним еквівалентом можуть бути рецидивуючі грибкові захворювання слизових оболонок респіраторної системи, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, а також кандидоз шкірних покривів. Лімфаденопатія, що не є симптомом певної нозології, теж може служити проявом імунодефіциту і клінічним показанням для імунологічного обстеження.

Зміни у периферичній крові типу лімфопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії, гіпогамаглобулінемії, що тривало залишаються після одужання, указують на наявність вторинного імунодефіциту і вимагають імунотерапії та імунореабілітації.

Дефіцити системи імунітету можуть виникати у будь-яких ланках імунологічного реагування, бути ізольованими по одному компоненту або по одній функції, поєднаними або багатокомпонентними, комбінованими.

Порушення імунітету при вторинних імунодефіцитах у дітей можуть значно варіювати:

а) підвищення активності неспецифічних і специфічних клітин супресорів, яке може виявитися пригніченням функцій Т- і В-лімфоцитів (повинне бути достовірне зниження у порівнянні з нормою);

б) гіперстимуляція однієї або декількох популяцій Т-, В-лімфоцитів, а також нейтрофілів з різними рецепторами (відносно нейтрофілів варіантом вторинного імунodefіциту може бути зниження кількості або функції одної або декількох їх субпопуляцій);

в) дисімуноглобулінемія з переважним зниженням або підвищенням одного, декількох або всіх класів;

г) зміни функціонального стану нейтрофілів периферичної крові, що характеризуються дисоціацією процесів поглинання і перетравлення, що приводить до незавершеного фагоцитозу на фоні підвищеної метаболічної активності у клітинах;

д) порушення у системі цитокінів.

Клінічні прояви вторинних імунodefіцитів у дітей теж можуть бути різноманітні, але для них характерні такі інфекційні синдроми:

1. Рецидивуючі гострі респіраторні вірусні інфекції.
2. Бактерійні, грибові інфекції слизових оболонок і шкірних покривів.
3. Пневмонії та бронхіти бактерійної етіології.
4. Захворювання, резистентні до традиційної бактерійної терапії.
5. Реакції на введення лікарських препаратів і вакцин.
6. Тривалий субфебрилітет, фебрильна лихоманка неясного походження.
7. Хронічні осередки інфекції з явищами інтоксикації і порушенням психо-неврологічного і фізичного розвитку.
8. Рецидивуючі гнійничкові захворювання, стан після перенесеного сепсису.
9. Лімфаденопатія, гепато-спленомегалія.
10. Синдром гіперплазії вилочкової залози.
11. Тиміко-лімфатичний синдром.
12. Хронічна діарея.
13. Перинатальні пошкодження нервової системи, що ускладнені інфекцією.
14. Стани після внутрішньоутробної інфекції.
15. Гіпотрофія, резистентна до традиційно прийнятої терапії, що супроводжується інфекцією.
16. Модуляція показників периферичної крові на фоні клінічного здоров'я, диспротейнемія.
17. Гнійно-септичні захворювання.
18. Інфекційні риніти, фарингіти, тонзиліти, посттонзилоектомічний синдром.

Принципи лікування вторинних імунодефіцитів. Етапи лікування і імунореабілітації хворих з вторинними імунодефіцитами:

1. Усунення етіологічного чинника.
2. Антимікробна терапія.
3. Замісна імунотерапія.
4. Профілактика інфікування.
5. Імунокоригуюча терапія.
6. Протирецидивна імунокорекція та імунореабілітація.

Орієнтирами лікування вторинних імунодефіцитів служать відповідні протоколи.

Застосування імуномодуляторів при вторинних імунодефіцитах

Основним показанням для призначення імуномодуляторів служить наявність вторинного імунодефіциту, діагноз якого встановлюють за клінічними і лабораторними даними. Початково виділяють 3 групи людей: 1) особи (хворі), що мають клінічні ознаки порушень імунітету у поєднанні із змінами його параметрів, виявлених імунологічними методами; 2) хворі, що мають тільки клінічні ознаки порушень імунітету, без лабораторних даних; 3) особи з відхиленнями імунологічних показників, але клінічно здорові. Імуномодулятори рекомендується призначати тільки хворим. Корегувати зміни (ймовірно, компенсаторні) імунного статусу у клінічно здорових осіб не рекомендується (Манько В.М. та ін., 2002).

При складанні комплексу імунокоригуючої терапії перше призначення у комплексі, як правило, повинне бути таким, що визначає і відповідає основному дефекту імунітету, потім підбираються засоби однонаправленої дії, але опосередкований подібний ефект терапії через інший механізм. Після проведення основної схеми лікування вторинного імунодефіциту проводиться фонові терапія, комплекс якої, у свою чергу, визначається характеристикою клінічної маски імунодефіцитного стану. Основна мета фонові терапії – подальша імунореабілітація. Таким чином, імунокоригуюча терапія має етапність свого проведення

I. Етап імунокоригуючої терапії (гострий період)

1. Т-клітинні вторинні імунодефіцити вірус-індуковані

- противірусні препарати (ацикловір);
- інтерферони-а, - α , лейкінферон, віферон-1 (150 тис. МО) дітям до 7 років і віферон-2 (500 тис. МО у свічці) дітям старше 7 років у свічках;

- Т-міметики - тактивін 0,01% 1 мл, тимоптин у дозі 100 мкг, тимоген 0,01% - 1 мл в/м, тималін 10 мг) п/ш чи в/м протягом 3 днів і далі через день 10 ін'єкцій;

- імунофан 1 мл 0,005% розчину в/м 1 раз на день, № 10;

- галавіт 200 мг 1 раз на день в/м, № 10;

- Т-цитокіни (інтерлейкін-2, ронколейкін та ін.);

- поліоксидоній у дозі від 6 до 12 мг.

- метилурацил у віковій терапевтичній дозі, протягом 10 діб, контроль периферичної крові провести на 7 добу лікування;

- вітамін А всередину, 10 - 14 діб; вітамін Е 7 - 10 діб (вікові дози, ін'єкції);

- УВЧ-терапія на ділянку сонячного сплетіння 3 - 5 сеансів;

- ультразвукова дія на ділянку виличкової залози 3 сеанси у дітей до 3 років, 5 - 6 сеансів у дітей старше за 3 роки.

Вищезгадана імунотерапія підходить також для дітей з рецидивуючими гострими респіраторними вірусними інфекціями, з тривалим субфебрилітетом і фебрильною лихоманкою неясного генезу, а також з хронічною небактеріальною діареєю; ефективна також при перинатальних пошкодженнях нервової системи.

Для дітей, що перенесли внутрішньоутробні інфекції у генералізованій формі, а також страждаючих повторними вірусними інфекціями респіраторного тракту у поєднанні з рецидивуючими грибовими інфекціями слизових оболонок і шкіри можна рекомендувати наступну схему:

- аміксін, курс 2 тижні; для дітей раннього віку 1 раз на добу 0,03 рерос, до 6 - 7 років у разовій дозі 0,06; до 12 років 0,1, старше 12 років по 0,125; або арбідол курсом у 3 тижні (у ранньому віці 0,05 кожні 3 дні рерос, до 6 років - 0,08, старше 6 - 7 років - 0,1); у окремих випадках можна використовувати лікувальну дозу 3 рази на добу, протягом 5 - 7 діб; при необхідності арбідол добре використовувати у поєднанні з флуконазолом або дифлюканом (терапевтичні вікові дози);

- тактивін або тималін у терапевтичній віковій дозі, курсом 10 діб;

- імунофан підшкірно, 5 ін'єкцій 0,005% розчину через 2 доби, дітям раннього віку по 0,3 мл, останнім по 0,4 - 0,7 мл;

- мембраностабілізація може бути досягнута прийомом кетотифену (задитену) протягом 1 - 1,5 міс (терапевтична вікова доза).

Ще приклад варіанту схеми імунокоригуючої терапії при неуточненому імунодефіцитному стані з Т-лімфоцитопенічним синдромом:

- поліоксидоній дітям старше 6 міс внутрішньом'язово по 0,1 - 0,15

мг/кг через 48 - 72 години (курс 5 - 7 ін'єкцій), при хронічних процесах - 2 рази на тиждень по 0,1 - 0,5 мг/кг (7 - 10 ін'єкцій), для підтримуючого курсу можна застосовувати свічки поліоксидонію після очищення кишечника (0,1-0,2 мг/кг доба 3 доби, потім через 48 годин, курс - 10 свічок).

- ронколейкін, 4 ін'єкції з інтервалом у 3 доби в/в на фізіологічному розчині (швидкість введення - див. анотацію до препарату), в ранньому віці від 25000 до 100000 МО, більш старшим дітям по 100000-500000 МО на ін'єкцію.

- віферон курсом 5 діб, дітям до 7 років - віферон-1 в свічках (150 тис. МО), дітям старше 7 років віферон-2 (500 тис. МО).

- УВЧ на ділянку сонячного сплетення, чергуючи з ультразвуком на надниркову ділянку, дітям раннього віку курс лікування по 3 процедури, решті – по 5 - 7 діб кожного виду.

- гепарин підшкірно або внутрішньошкірно, курсом у 4 дні (доза від 100 Од. у ранньому віці до 200-350 Од. більш старшим дітям). При внутрішньошкірному введенні використовується декілька точок.

Приклад комплексу імунокоригуючої терапії у дітей, що мають неуточнений вторинний імунодефіцит з лімфоцитопенією, що стабілізувалася після перенесених внутрішньоутробних інфекцій у генералізованій формі.

- лейкінферон по 3 - 10 тис. МО в/м 3 рази на тиждень, курс 3 тижні (дітям до року 3000 МО, до 3-х років 5000 МО, з 3-х років 7 - 10 тис. МО на ін'єкцію);

- Т-активін в/м №10 через добу;

- кетотифен 1/8 - 1/2 таб. 2 рази (залежно від віку) - 1 міс;

- вітамін А по 3 - 6 тис. МО 1 раз на добу 10 діб;

- препарати цинку протягом 3 тижнів у дозі 10 - 15 - 20 мг всередину.

Після імунологічного контролю можна повторити курс один-два місяця, якщо є нормалізація кількості субпопуляцій лімфоцитів і відмічається позитивний клінічний ефект.

2. В-клітинні, вторинні імунодефіцити, що асоціюються з бактерійними інфекціями:

- антибактеріальні (протигрибкові) препарати;

- імуноглобуліни (антитіла) при важкому перебігу внутрішньовенно:

IgG-вмісні: сандоглобулін 1,0; 3,0; 6,0; 12 г у флаконі; октагам 50, 100, 200 мл у флаконі; інтраглобін 2,5 г; 5,0 г; імуноглобулін нормальний людський для в/в введення біавен 1,0; 2,5.

IgM-вмісні: пентаглобін 5% - 10,0 мл; 20,0 мл, 50,0 мл.

Замісна терапія проводиться у режимі насичення (рівень імуноглобуліну G не менше 400 мкг/мл), підтримуюча терапія – під контролем лікаря-імунолога.

- внутрішньом'язові імуноглобуліни;
- В-міметики (мієлопід 0,003 г, поліоксидоній у дозі від 6 мг до 12 мг);
- циклоферон у дозуванні, відповідному віку, на 10 - 14 діб;
- вітамін А всередину протягом 10 - 12 діб;
- лікопід у пігулках по 1 - 5 мг 1 раз на добу, протягом 10 діб або гумізоль методом електрофорезу;

Інший варіант при стабільній В-лімфоцитопенії, що характеризується клінічними масками вторинного імунодефіциту (повторні пневмонії і бронхіти, хронічні осередки інфекції та ін.) може включати:

- циклоферон по 0,07 - 0,15 на добу 10 прийомів через 1 - 2 дні (або в ін'єкціях);
- лікопід по 1-2 мг, курс 10 діб (у періоді новонародженості 0,25 мг);
- Т-активін по 0,5 мкг/кг у ранньому віці, курс 5 ін'єкцій, більш старшим дітям 1 мкг/кг; слід проводити підтримуючі щомісячні курси по 2 - 3 ін'єкції;
- дріжджовий напій протягом 2 тижнів для дітей раннього віку, 3 - 4 тижнів для більш старших дітей (5 г дріжджів на 40 мл води з цукром) або алое курсом №7 - 10 у ін'єкціях або електрофорезом;

Окрім вищезгаданих добре зарекомендував себе комплекс імунотерапії:

- лікопід 1 - 2,5 - 5 мг 1 раз на добу 10 діб (доза залежить від віку);
- кетотифен від 1/8 до 1/3 таб. 2 рази на добу 1,5 міс;
- рибомуніл, дітям у періоді раннього віку по 0,5 пігулок 2 рази на добу, 4 доби на тиждень, курсом 5 тижнів, більш старшим дітям – по анотації.

Можливе використання підтримуючої терапії під імунологічним моніторингом.

- повторно кетотифен через 1 міс;
- імунофан у 5 введеннь через 3 доби від 0,3 до 0,7 мл на ін'єкцію, залежно від віку;
- димексид – аплікації 30% розчину на ділянку сонячного сплетення через добу або на проекцію шокowego органу.

3. Імунодефіцит з комбінованим Т-, В-лімфоцитопенічним синдромом

Схема імунокоригуючої терапії:

- тактивін підшкірно з розрахунку 10 мкг/м² поверхні тіла 1 раз на добу, протягом 10 діб і далі 5 ін'єкцій через 2 - 3 дні; курс слід повторити через 2 - 3 міс;

- метилурацил у терапевтичному дозуванні на 15 - 17 діб;
- лікопід по 1 - 2,5 - 5 мг 1 раз на добу, курсом 10 діб;
- вітамін Е у терапевтичній віковій дозі (краще в ін'єкціях).

Стабільна Т, В-лімфоцитопенія може бути коригована також наступним комплексом:

- тималін в/м х 5 - 6 ін'єкцій по 3 - 10 мг залежно від віку;
- IRS-19 (дозований аерозоль) по 1 - 2 інсоляції на добу, протягом 10 діб у поєднанні з прийомом кетотифену.

Ще одна схема імунокоригуючої терапії при комбінованій Т-, В-лімфопенії:

- один з препаратів внутрішньовенного імуноглобуліну (вибір ґрунтується переважною гіпоімуноглобулінемією);
- рекомбінантний гранулоцитарно-макрофагальний чинник (лейкомакс) підшкірно по 1 - 3 мкг/кг на добу під контролем компенсації лейкопенії;
- настій родіоли рожевої (золотого кореня); разова доза – по краплі на рік життя, три рази на добу 3 - 4 тижня.

Імунодефіцит з рецидивами вірусних інфекцій

Схема імунокоригуючої терапії:

- гропрінозин (ізопріназин) всередину по 50 мг/кг у 6 прийомів, тривалість курсу 7 діб;
- інтерферон-γ 3 тис. Од/кг на ін'єкцію курсом до 7 діб (або лейкоінтерферон).
- аплікації 15% димексиду (від 8 до 20 мл на 1 процедуру) протягом 8 - 10 діб. Місце для дії димексиду залежить від клінічної локальної симптоматики. Це може бути грудна клітка, ділянка печінки, передня поверхня живота, проекція підщелепних та інших лімфатичних вузлів і тому подібне;
- при загостренні – ацикловір у вікових дозах (або гевіран).

4. Фагоцитарні імунодефіцити

Антибактеріальні (протигрибкові препарати).

Імуностимулятори широкого спектру:

- поліоксидоній в дозі від 6 до 12 мг;
- лікопід у дозі 1 мг - 10 мг, 10 днів.

Препарати гранулоцитарно-макрофагальних колоніє-стимулюючих чинників:

- молграмостим (лейкомакс) 150 мкг; 300 мкг; 400 мкг;
- філграстим (нейпоген) 300 мкг, 480 мкг 1 - 5 мкг/кг/добу підшкірно через день, 8 - 10 ін'єкцій.

- граноцит (ленограстим) 105, 265 і 365 мкг.
- мікроелементи у послідовності: цинк, мідь, селен;
- вітаміни А, Е, В;
- рибомуніл двома курсами по 4 тижні з інтервалом у місяць.

Замісна терапія:

- лейкоцитарна маса 3 мл/кг маси, курс 1 - 2 - 3 ін'єкції (з потреби);
- цитокіни – ронколейкін вводять по 0,25 – 1 мг (25 тис. – 1 млн. МО) у 200 - 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно.

Додаткова терапія

Екстракорпоральні методи імункорекції:

- екстракорпоральна імунотерапія (ЕІФТ);
- плазмаферез;
- імуносорбція.

II. Етап протирецидивної імунореабілітації (при ремісії):

- адаптогени (женьшень, елеутерокок та ін.);
- імуностимулятори рослинного походження (імунофан та ін.);
- санаторно-курортне лікування;
- фізіотерапія;
- імуностимулюючі вакцини широкого спектру (рибомуніл, респіброн).

Вид імунотерапії (загальна і місцева) та її конкретний метод (фізичний, хімічний, біологічний) визначається природою дефіциту і його належністю до того або іншого варіанту порушення імунної системи.

Поєднання *місцевої і загальної імункоригуючої терапії* дозволяє досягти найбільшого клінічного ефекту. Комбінована імункорекція може включати сукупність 3 - 4 засобів і способів різної дії, що переважно впливають на різні ланки імунітету.

Тривалість амбулаторного або стаціонарного лікування залежить від характеру і тяжкості хвороби і складає від 3 тижнів до 2-х міс.

Терапія інфекційних ускладнень. Для зменшення контактів хворого з мікроорганізмами застосовують різні способи ізоляції. До простих методів профілактичної ізоляції відносяться: виділення окремої палати з санітарним вузлом (боксу) для хворого; використання персоналом змінюваних халатів, масок, рукавичок, ретельного миття рук; хворим забороняють сирі фрукти, овочі, молочні продукти – можливі джерела грамнегативних бактерій. Складніші технології направлені на очищення повітря навколо хворого.

Усунення етіологічного чинника можливе, коли відома причина вторинного імунодефіциту – імунодепресивна дія, професійні агенти та ін., які необхідно усунути.

Оскільки вторинні імунодефіцити виявляються інфекційними ускладненнями, то протимікробна терапія займає ключове місце у їх лікуванні. Вибір препаратів залежить від виду мікрофлори і особливостей вторинного імунодефіциту. Проте часто необхідна комплексна терапія із-за наявності асоціацій мікроорганізмів. Протівірусні препарати, перешкоджаючи реплікації вірусів, звільняють їх нуклеїнові кислоти для індукції інтерферонів, а капсидні білки для активації антитілогенезу.

Антибактеріальна терапія. При вторинних імунодефіцитах бактерійні інфекції часто рецидивують. Лікування включає основний курс і підтримуючу терапію. Використовуються принципи раціональної антибактеріальної терапії. Тривалість антибіотикотерапії перевищує у 2 - 3 рази період лікування звичайних хворих. Застосовуються високі дози антибіотиків широкого спектру дії, їх комбінації, тривалі курси кожного препарату (до 10 - 14 днів при його ефективності). Лікування загострень бактерійних інфекцій досягається, як правило, послідовним проведенням 2 - 3 і більш курсів антибіотикотерапії, загальною тривалістю не менше 4 - 5 тижнів. Тривалість лікування одним препаратом складає від 10 до 21 діб.

Для активної неспецифічної і напівспецифічної терапії використовують умовно-патогенні мікроорганізми у вигляді гетеровакцин, що складаються з мікробів, що колонізують дихальні шляхи (рибомуніл, ІРС-19, респіброн), або використовують імуностимулятори (лікопід, поліоксидоній).

Схожий з вакцинами ефект надають препарати нуклеїнових кислот, зокрема, нуклеїнат натрію, що отримується з дріжджів. Він зменшує дефіцит Т- і В-клітин, ІgМ, підвищує стійкість до зараження багатьма бактеріями, позитивно зарекомендував себе при хронічному паротиті, хронічному бронхіті, виразковій хворобі, а також у лікуванні ускладнень радіо- і хіміотерапії.

Серед засобів імуномодуючої терапії показані препарати з органів імунітету (тактивін, тималін, мієлопід та ін.). Вибір засобів визначається варіантом імунодефіциту, порушенням певних ланок імунітету.

Протигрибкова терапія. Протигрибкові препарати у хворих з вторинними імунодефіцитами застосовують з лікувальною і профілактичною метою. Хворі з різними формами імунодефіцитів неоднаково чутливі до грибової інфекції. У хворих з гуморальними і багатьма комбінованими дефектами грибова інфекція зустрічається не часто, тому протигрибкові

препарати (флуконазол, кетоконазол, клотримазол, інтраконазол) застосовуються у профілактичних дозах при повторних курсах антибіотиків.

Провідного значення протигрибкова терапія набуває при лікуванні генералізованих форм грибової інфекції. У таких хворих можуть бути ураження шкіри і слизових оболонок грибами *Candida* і *Aspergillus*, але можливі і важкі інфекції, особливо при СНІДі і раку, високопатогенними *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*; рідко зустрічаються феогіфомікози (*Curelaria* spp., *Alternaria* spp. і ін.), зигомікози (*Rhizopus* spp., *Mucor* spp.), гіалогіфомікози (*Fusarium* spp. та ін.) у зв'язку з ендемічною колонізацією. У цих хворих навіть непатогенні дріжджі можуть викликати летальні інфекції.

Безпечні для життя поверхневі кандиди-інфекції, зокрема рецидивуючий шкірно-слизовий кандидоз, ефективно усуваються препаратами імідазольної групи. Для профілактики пневмоцистної пневмонії застосовують флуконазол або інтраназол (5 - 10 мг/кг/добу). Для профілактики пневмоцистних пневмоній при ВІЛ-інфекції, а також для лікування використовують пентамідин (аерозолі і внутрішньовенно), а при його непереносимості - дапсон.

Противірусна терапія показана при Т-клітинних та інтерферонових вторинних імунodefіцитах. Профілактика деяких вірусних інфекцій досягається завдяки вакцинації при збереженні у хворого синтезу антитіл. Їх дефіцит супроводжується вірусним енцефалітом і менінгітами, ЕСНО-вірусними інфекціями.

При лікуванні вірусних респіраторних інфекцій у хворих з вторинними імунodefіцитами використовуються всі загальноприйняті засоби, а також додаткові лікувальні або профілактичні заходи, що запобігають розвитку ускладнень з урахуванням конкретного дефекту імунітету (антибіотики, позачергове переливання плазми або введення гамма-глобуліну).

Ефективним засобом терапії гострих герпетичних інфекцій (генітальних, проктитів, пневмоній) є препарат ацикловір (зовіракс) (400 мг всередину через 8 годин, протирецидивно – 200 - 400 мг через 12 годин), дія якого заснована на блокуванні специфічних ферментів вірусу, при герпесі та цитомегаловірусній інфекції (ЦМВ) використовують також фоскарнет (60 мг/кг в/в кожні 8 годин), ганцикловір по 5 мг/кг в/в через 12 годин, потім фамцикловір (250 мг всередину через 8 годин). При тяжкій герпес-zoster інфекції – ацикловір по 10 мг/кг в/в через кожних 8 годин 7 - 14 діб; у легких випадках – по 800 мг всередину через 4 години, або фамцикловір по 500 мг всередину через 8 годин; або валацикловір по 1 г всередину через 8 годин.

За показаннями призначають препарати інтерферонів у різних дозуваннях залежно від виду імунного дефекту. Інтерферон має протівірусну, імуномодулюючу, антипроліферативну і радіопротекторну дію. Сформульовано поняття "Інтерфероновий статус", в основу оцінки якого покладено визначення: сироваткового інтерферону, здатності до продукції α -інтерферону та γ -інтерферону.

При цьому більш значущим є взаємозв'язок компонентів, а не окремо взяті значення (у фізіологічних умовах рівень сироваткового інтерферону не перевищує 4 МО, і він представлений сумішшю інтерферонів різних типів). γ -інтерферон здатний викликати як стимулюючий, так і супресорний вплив на запальний процес, α -інтерферон успішно застосовують у лікуванні сепсису, активно стимулюючи Т-клітини і нейтрофіли. Людський рекомбінантний $\alpha 2$ -інтерферон у поєднанні з антиоксидантами (віферон) рекомендований для лікування вірусних і бактерійних інфекцій у новонароджених і дітей молодшого віку (група ризику імунодефіцитів), дозволяє зменшити введення препаратів крові і скоротити тривалість антибіотикотерапії при важких формах інфекції у неонатальному періоді. Індуктори інтерферону – циклоферон, аміксин, неовір призначають у добовій дозі 5 - 8 мг/кг повторними курсами протягом 5 - 10 діб при інфекціях, тривало протікають - гепатитах, герпесі, хламідіях, кампілобактеріозі.

Протівірусну дію має ізопринозин.

Лінкоміцин пригнічує багато вірусів (герпес 1 типу, енцефаломієліту та ін.).

Протипаразитарна терапія. У лікуванні паразитарних інфекцій у хворих з недостатністю імунітету використовують загальноприйняті препарати і дозування.

Токсоплазмоз найчастіше спостерігається при ВІЛ-інфекції. Оскільки *Toxoplasma gondii* внутрішньоклітинний паразит, то застосовують пиріметамін (100 мг всередину в 1-у добу, потім 75 мг), сульфадіазин (25 мг/кг через 6 годин) або кліндаміцин (600 мг всередину через 6 годин).

Лікування і профілактика імуноглобулінами. При дефіцитах антитіл і вторинних гіпоагмаглобулінеміях застосування препаратів плазми крові і внутрішньовенних імуноглобулінів є провідним методом лікування і профілактики інфекцій.

При недостатності імуноглобулінів (Ig) (агмаглобулінемія) Ig вводять в/в у режимі насичення по 400 - 800 мг/кг ваги. Октагам по 400 - 800 мг/кг болюсно, курс: одне введення (200 мг/кг) з інтервалом 3 - 4 тижні. Пентаглобін вводять дорослим від 0,4 мл/кг/год і до 15 мл/кг/год

протягом 3 діб. Нативну свіжозаморожену плазму застосовують по 10 - 40 мл/кг. Курс 1000 - 2400 мл 2 рази на тиждень. Для профілактики інфекції рівні Ig при вторинних імунodefіцитах повинні підтримуватися не нижче за 4 - 6 г/л (200 - 800 мг/кг/місяць октагама). Нативну плазму з цією ж метою вводять 1 раз на місяць по 15 - 20 мл/кг.

Профілактична імунізація. Згідно меморандуму ВООЗ (1995) живі вакцини не повинні вводитися у важких випадках недостатності імунітету:

- при вторинній гіпогамаглобулінемії;
- при придбаних імунodefіцитах у зв'язку з лімфомами, лімфогранулематозом, лейкозом та іншими онкозахворюваннями системи імунітету;
- при лікуванні імунodeпресантами і променевою терапією.

Ефективність вакцинації у дітей з вторинними імунodefіцитами невисока: при недостатності імунoglobulinів із-за кількісного дефіциту антитіл, але імунізація анатоксинами безпечна.

Вторинні імунodefіцити в деяких клінічних випадках

Набуті імунodefіцити при гнійно-септичній інфекції. Вторинні імунodefіцити з клінікою гнійно-септичної (хірургічної) інфекції зазвичай викликаються умовно-патогенними ендogenous мікроорганізмами, що часто проникають в осередок ураження у результаті транслокації з кишечника. Імунodefіцит, що індукований оперативним втручанням, наркозом носить, як правило, комбінований характер. Розвиток інфекції залежить від маси інфекції, що поступає у чутливий організм, а співвідношення її маси і сили захисної реакції визначає терміни і характер розвитку хвороби.

Імунологічні механізми. Механізми пригнічення імунітету при гнійно-септичній інфекції можуть бути наступними: конкуренція антигенів, посилення активації Т-супресорів (при багатьох інфекціях), модуляція ланок імунної відповіді різними токсинами і антигенами бактерій. У розпал сепсису відмічається дисбаланс у складі популяцій Т- і В-лімфоцитів, порушується диференціювання лімфоцитів, що веде до недостатності їх функцій. Збільшується кількість недиференційованих «нульових» лімфоцитів, зростає співвідношення Ts/Th, виникає дисімунoglobulinемія, знижується рівень природних і специфічних антитіл. Отже, при гнійно-септичному процесі розвивається полівалентний ефект інфекції у вигляді порушення різних ланок імунної відповіді, виражена недостатність яких служить діагностичним і прогностичним критерієм

при сепсисі. У період клінічного одужання спостерігається нормалізація показників імуноглобулінів, але не складу субпопуляцій Т-лімфоцитів. Така відсутність нормалізації рецепторного складу лімфоцитів приховує у собі можливість рецидивів інфекції і є вторинним імунодефіцитом.

Тому разом з хірургічним видаленням гнійних вогнищ і антибактеріальною терапією, імунотерапія є невід'ємною частиною лікування як в гострий період захворювання, так і при реконвалесценції, а у ряді випадків необхідна протирецидивна імунореабілітація.

Схема і види імунотерапії залежать від форми і тяжкості процесу. При сепсисі та генералізованих формах інфекції застосовують препарати внутрішньовенних імуноглобулінів, а також плазмаферез, гемосорбцію, інші види дезінтоксикаційної терапії, одночасно сприяючи видаленню, нейтралізації надлишку прозапальних цитокінів, що з'явилися на I етапі процесу. Імуноглобуліни, що збагачені IgM (пентаглобін), краще нейтралізують ендотоксини і мають переваги перед іншими при лікуванні сепсису і септичного шоку. Введення антитіл, що блокують ці цитокіни (анти-ФНП, анти-ІЛ-1 та ін.) може поліпшити клінічний перебіг захворювання. У подальшому гіперпродукція прозапальних цитокінів на фоні дії ендотоксинів бактерій індукує імуносупресію і розвиток імунологічного паралічу з поліорганною недостатністю - II етапу септичного процесу, коли видалення або пригнічення цитокінів запалення не ефективні.

Тимоміметики – *тактивін*, *тималін* знижують частоту інфекційних післяопераційних ускладнень і, нормалізуючи імунний статус, прискорюють одужання.

Лікопід по 10 мг у пігулках або в ін'єкціях (внутрішньом'язовий) по 0,125 мг щодоби протягом 10 днів призначають при гнійно-септичних ускладненнях.

Мієлопід у хворих після операцій на серці, при переломах щелепи та іншій патології, коли виникає комбінований загальний варіабельний імунодефіцит.

Імунофан вводять підшкірно або в/м по 1 мл на добу 0,009% розчин 7 - 10 днів хворим з септичним ендокардитом, важкими гнійно-септичними післяопераційними ускладненнями, септичною пневмонією, перитонітом.

Поліоксидоній застосовують при сепсисі, перитоніті, абсцесах та інших гнійно-запальних захворюваннях на курс лікування від 15 до 45 мг препарату.

Плазмаферез при гнійно-септичних процесах видаляє прозапальні цитокіни, а замісна імунотерапія екзогенними імуностимулюючими цитокінами сприятливо впливає на спектр цитокінів.

Ронколейкін - рекомбінантний ІЛ-2 вводять по 0,25 – 1 мг (25 тис. – 1 млн. МО) у 200 - 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно із швидкістю 1 - 2 мл/хв. протягом 4 - 6 год. на добу щодоби. Курс лікування 3 - 8 внутрішньовенних інфузій.

Беталейкін (рекомбінантний ІЛ-1 β) стимулює Т- і В-лімфоцити, кістково-мозкове кровотворення. Він виявився корисним при гнійно-деструктивних процесах, перитонітах, абсцесах. Вводять п/к або в/в (краплинно) для стимуляції лейкопоезу в дозі 15-20 нг/кг і імунітету - 5-8 нг/кг 1 раз на день протягом 5 днів, при необхідності курс повторюють через 2 нед.

Лейкінферон - комплексний препарат цитокінів з високим вмістом інтерферонів (ІФН- α) нормалізує рівні Т-лімфоцитів і Т-хелперів-1 (різко понижені), підвищує фагоцитоз. Лейкінферон застосовують в/м по 10 тис. МО (1 ампула) через добу 3 - 5 разів при важких грипі, перитоніті, сепсисі, ускладненим синдромом поліорганної недостатності. Застосування лейкінферону за 1 - 2 доби до операції прискорює терміни нормалізації температури і формули крові хворих, покращує протибактерійний і протівірусний імунітет.

Комбінована імунотерапія є переважною при хронічних гнійних захворюваннях, оскільки їх основою служить придбаний комбінований імунodefіцит. Засоби імуностимуляції повинні використовуватися разом з антибактеріальною терапією вже під час передопераційної підготовки. У разі лейкопеній необхідні препарати, стимулюючі лейкопоез: метилурацил, цитокіни (лейкінферон), гранулоцитарно-моноцитарний колоніє-стимулюючий чинник - лейкомакс (молграмостім) у дозі 1 - 10 мкг/кг /добу або граноцит (ленограстім) по 2 - 10 мкг/кг/добу протягом 6 діб, тактивін (1,0 мл/добу), в/м, лейкінферон по 1 амп. через добу в/м, за показаннями – ронколейкін по 1 мг (1 млн. МО) у 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно із швидкістю 1 - 2 мл/хв. протягом 4 - 6 год., цитопротектор глутоксим 1% 2 мл в/м 1 раз на добу, 10 введень.

Новіков Д.К. і співавтори запропонували поєднувати левамізол, димексид і гепарин при імунodefіцитах з клінікою гнійно-запальних захворювань, оскільки димексид нівелює негативний ефект левамізолу на нейтрофіли, а гепарин, введений внутрішньошкірно, підсилює лімфопоез. Введення 30% розчину димексиду здійснювали електрофорезом по загальній методиці до 7 діб післяопераційного періоду, а потім димексид вводили місцево в осередок запалення, до виписки хворого із стаціонару. Левамізол призначали по 25 - 50 мг через добу протягом 15 діб.

Замість левамізолу можна використовувати тактивін (тималін), поліоксидоній та інші імуномодулятори. За наявності бактерійної інфекції їх слід комбінувати з антибактеріальними препаратами, що теж підсилюють імунні реакції. Такі ефекти виявлені у метронідазола, який стимулює синтез антитіл, фагоцитоз, інтерферони.

Пасивна імуноterapia людським антистафілококовим глобуліном (10 Од на 1 кг маси тіла, протягом 10 діб), гомологічною імунною антистафілоковою плазмою (внутрішньовенно краплинно щодня по 30 Од на кг маси тіла), гетерогенним антистафілококовим глобуліном, який вводиться по Безредко (внутрішньом'язово 10 мл щоденно, №10), а також стафілококовим інтравенозним фагом (по 40 мл внутрішньовенно, №10). При важких процесах – в/в імуноглобуліни, що містять IgG і IgM.

Активна імуноterapia за наявності резервних можливостей організму стафілококовим анатоксином, введенням аутовакцини, лейко-суспензії хворому.

Підвищення активності неспецифічного імунітету методом ультрафіолетового опромінювання крові.

Як приклад імунодефіциту по гранулоцитарному і В-клітинному типу приводимо історію хвороби хворого В., 54 років, що знаходився на лікуванні у хірургічному відділенні з діагнозом: хроніосепсис (стафілококовий). Міжпетельні абсцеси черевної порожнини. Септикопемія. У анамнезі – у хворого оперативне лікування з приводу гнійно-деструктивного апендициту, проведене 6 місяців тому, погіршення стану протягом 2-х тижнів.

Імунограма (табл. 71): лейкопенія, нейтропенія, відносний Th-цитоз. Зниження рівня В-лімфоцитів, продукції імуноглобулінів IgG, IgM. Зниження поглинальної здатності нейтрофілів (ФІ, ФЧ). Зниження спонтанної бактерицидності (НСТ-тест сп.), функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез.), підвищення вмісту комплекменту (СН-50). Ознаки інтоксикації (ТЗН).

Діагноз: хроніосепсис, міжпетельні абсцеси черевної порожнини, септикопемія, імунодефіцит по гранулоцитарному і В-клітинному типам (D 84.9).

Висновок: ознаки формування імунодефіцитного стану по гранулоцитарній і В-клітинній ланці із зниженням фагоцитарної активності внаслідок хронічного перебігу запального процесу, можливо, септичного характеру, що супроводжується важкою інтоксикацією з низькою реактивністю імунної системи.

У аналізі крові хворого був висіяний золотистий стафілокок з високою гемолітичною активністю.

Таблиця 71

Імунограма хворого В., 54 років

Показник		Результат		Норма			Виражений анізоцитоз, анізохромія ТЗН=68%	
Гемоглобін		110		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		2,9		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		210		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		45		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		3,8		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
49	6	43	2	0	2	44	0	0
1860	220	1640	80		80	1670		
Імунологічні показники		Резуль- таг	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- таг	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	72	50 – 80	Ig G			7,6	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	1360	1000-2200					
Т- хелп.	%	40	33-46	Ig M			0,15	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	795	309-1571					
Т- супрес.	%	30	17-30	Ig A			1,8	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	501	282-999					
ІРІ	CD–4/CD– 8	5,05	1,4-2,0	ЦІК			72	30 – 50 Од. опт. щільн.
НК-клі- тини CD-16	%	20	12 – 23	Поглиняльна активність		ФЧ	45	60 – 80%
	Абс. число	400	72-543			ФІ	1,4	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	8	17-31	НСТ -тест		спон.	3	до 10%
	Абс. число	133	109-532			Інд.	6	-
РБТЛ	спон.	15	до 10%	Комплемент		рез.	3	16%
	інд.	60	50-70%			СН-50	70	30 – 60 гем. Од/мл

Заключний діагноз: хроніосепсис, міжпетельні абсцеси черевної порожнини, септикопіємія, імунодефіцит по гранулоцитарному і В-клітинному типам (D 84.9).

Хворому проведено оперативне лікування, дренажена черевна порожнина. Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворого В., для лікування хроніосепсису призначили наступну схему імуотропної терапії:

I етап терапії (стаціонарний)

1) специфічна антибактеріальна терапія (імунотерапія людським антистафілококовим глобуліном 10 мл в/м, протягом 10 діб);

2) етіотропна антибактеріальна терапія – сульперазон по 1,0 г на 200 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно 2 рази на добу; зівокс (лінезолід) 0,6 г в/в краплинно 2 рази на добу;

3) дезінтоксикація – реополиглюкін 400 мл в/в краплинно; 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно, глюкоза 5% 400 мл + інсулін 4 Од в/в краплинно.

4) плазмаферез 400 мл плазми 2 рази на тиждень, 6 сеансів.

5) прямі антикоагулянти клексан 40 мг 2 рази на добу підшкірно;

6) рекомбінантний ІЛ-2 ронколейкін 1 мг (1млн Од) у 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно 1 раз на добу, 5 інфузій;

7) гранулоцитарний колоніє-стимулюючий чинник філграстім (нейпоген) по 60 млн. Од (2 мл, 10 мкг/кг/доб.) п/ш 1 раз на добу. Якщо число нейтрофілів стає вище $1 \times 10^9/\text{л}$ 3 дня поспіль, то дозу препарату знижують до 30 млн. Од (1 мл, 5 мкг/кг/доб.). Відміну препарату проводять після того, як число нейтрофілів перевищує $1 \times 10^9/\text{л}$, ще на протязі 3 днів.

8) цитопротектор глутоксим 1% 2 мл в/м 1 раз на добу, 10 введень.

9) пробіотик лінекс по 2 капс. 3 рази на добу.

ІІ етап терапії (амбулаторний)

10) поліоксидоній по 6 мг в/м 2 рази на тиждень, № 10;

11) лікопід 1 мг, по 1 табл. 1 раз на добу, 10 діб;

12) лінекс по 2 капс. 3 рази на добу, 20 діб.

Імунореабілітація:

13) віферон 150 тис. МО, через добу в свічках, 10 введень;

14) натрію нуклеїнат по 0,1 г 3 рази на добу, 20 діб.

Вторинні імунodefіцити при хронічному рецидивуючому фурункульозі

Хронічний рецидивуючий фурункульоз (ХРФ) характеризується безперервно рецидивуючим перебігом і малою ефективністю антибактеріальної і симптоматичної терапії.

Фурункул розвивається у результаті гострого гнійно-некротичного запалення волосяного фолікула і тканин, що оточують його, і є ускладненням остеофолікуліту стафілококової етіології. Фурункули можуть виникати як одиночно, так і кількісно (фурункульоз). У разі рецидивування фурункульозу діагностується хронічний рецидивуючий фурункульоз.

Імунологічні механізми. При ХРФ виявляються порушення практично всіх ланок імунної системи. У 50 - 70% хворих ХРФ є порушення фагоцитарної ланки імунітету, що виражається у зниженні внутрішньоклітинної бактерицидності нейтрофілів, дефектах утворення активних форм кисню. Дефекти, що призводять до порушення міграції гранулоцитів,

можуть приводити до хронічних бактерійних інфекцій. Дефекти утилізації патогенів усередині фагоцитів, такі як дефект НАДФН-оксидази призводять до незавершеного фагоцитозу і розвитку важкої клінічної картини.

Низькі показники рівня сироваткового заліза можуть обумовлювати зниження ефективності оксидативного кілінгу патогенних мікроорганізмів нейтрофілами. При ХРФ виявлено зниження загальної кількості Т-лімфоцитів периферичної крові. У 20 - 50% хворих ХРФ понижена кількість CD4-лімфоцитів, а у 10 - 60% - підвищена кількість CD8-лімфоцитів.

У 30 - 40% хворих ХРФ понижена кількість В-лімфоцитів. При оцінці компонентів гуморального імунітету у хворих фурункульозом виявляються різні дисімуноглобулінемії. Найчастіше зустрічаються зниження рівнів IgG і IgM, відмічено зниження афінності імуноглобулінів.

З вищесказаного виходить, що зміни показників імунного статусу у хворих на ХРФ носять різноплановий характер: у 30 - 50% відмічена зміна складу субпопуляції лімфоцитів, у 50 - 70% - фагоцитарної і у 30 - 60% - гуморальної ланки імунної системи. Залежно від вираженості змін у показниках імунного статусу, хворих на ХРФ можна розділити на три групи: легкої, середньої і важкої тяжкості, що корелює з клінічним перебігом захворювання. При легкому перебігу фурункульозу у більшості хворих (70%) показники імунного статусу знаходяться у межах норми. При середньому і важкому ступені переважно виявляються зміни фагоцитарної і гуморальної ланок імунної системи.

Схема і види імунотерапії. У стадії загострення ХРФ потрібне проведення місцевої терапії у вигляді обробки фурункулів антисептичними розчинами, антибактеріальними мазями, гіпертонічним розчином; у разі локалізації фурункулів у ділянці голови і шиї або наявності множинних фурункулів - проведення антибактеріальної терапії з урахуванням чутливості збудника. У будь-якій стадії захворювання необхідна корекція виявленої патології (санація осередків хронічної інфекції, лікування патології ШКТ, ендокринної патології тощо).

При виявленні у хворих на ХРФ латентної сенсibiliзації або за наявності клінічних проявів алергії необхідно додавати до лікування антигістамінні препарати, призначати гіпоалергенну дієту, проводити хірургічне втручання з премедикацією гормональними і антигістамінними препаратами.

У стадії загострення ХРФ рекомендовано застосування наступних імуномодуляторів:

- за наявності змін фагоцитарної ланки імунітету доцільне призначення поліоксидонію по 6 - 12 мг в/м, протягом 6 - 12 діб;
- при зниженні афінності імуноглобулінів – галавіт 100 мг через добу в/м, № 15;
- при зниженні рівня В-лімфоцитів, порушенні співвідношення CD4/CD8 у бік зменшення ІРІ показано застосування мієлопіду по 3 мг в/м щодня або через добу, протягом 5 - 7 діб;
- при зниженні рівня IgG на фоні важкого загострення ХРФ при клінічній неефективності застосування галавіту використовуються препарати імуноглобуліну для внутрішньовенного введення (октагам, габріглобін, інтраглобін).

Імунореабілітація. У період ремісії можливе призначення наступних імуномодуляторів:

- *поліоксидоній* 6 - 12 мг в/м протягом 6 - 12 діб - за наявності змін фагоцитарної ланки імунітету;
- *лікопід* 10 мг протягом 10 діб перорально щоденно 7 діб, потім через добу протягом 2 - 3 тижнів – за наявності дефектів утворення активних форм кисню;
- *галавіт* 100 мг № 15 внутрішньом'язово – при зниженні афінності імуноглобулінів, при уповільненому, безперервно рецидивуючому фурункульозі;
- препарати імуноглобуліну для внутрішньовенного введення (*октагам, габріглобін, інтраглобін*) при стійкому рецидивуванні ХРФ на фоні змін гуморальної ланки імунітету;
- комбінована імуномодуюча терапія а) при загостренні фурункульозу можливе призначення поліоксидонію, надалі, при виявленні дефекту афінності імуноглобулінів, додається галавіт; б) при рецидивах фурункульозу – тактивін, мієлопід (по 1 мл) 7 днів; далі тактивін через 3 дні протягом 2 - 3 тижнів;
- місцево на осередки ураження – апплікації 33% дімексиду з 0,1% йодом або 0,05% хлоргексидином. Медикаментозну імунокорекцію корисно поєднувати із застосуванням немедикаментозних методів, що надають корисної імуномодуляції: ультрафіолетовим і лазерним опромінюванням крові, плазмаферезом, УВЧ-терапією.

Як приклад імунодефіциту за фагоцитарним типом приводимо історію хвороби хворої Р., 28 років, що знаходилась на лікуванні у хірургічному відділенні з діагнозом: хронічний рецидивуючий (стрептококовий) фурункульоз.

Хвора Р., 28 років, (табл. 72) скаржиться на наявність гнійників на тулубі та

кінцівках. Указані гнійники вперше з'явилися 3 роки тому, загострення спостерігаються 3 – 4 рази на рік, останнє загострення 2 тижні, хвора приймала доксициклін 100 мг/добу протягом 10 днів, динаміка висипань слабо позитивна. Хворій виставлений діагноз: хронічний рецидивуючий фурункульоз. Імунодефіцит за фагоцитарним типом (D 84.9)

При бактеріологічному дослідженні вмісту фурункула висіяний гемолітичний стрептокок.

Таблиця 72

Імунограма хворої Р., 28 років

Показник		Результат		Норма			Виразений анізоцитоз, анізохромія ТЗН=45%	
Гемоглобін		117		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,7		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1x10 ¹² /л				
Тромбоцити		230		150 – 320x10 ⁹ /л				
ШОЕ		14		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		6,1		4 – 9x10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
59	6	53	2	1	7	31	0	0
3600	370	3230	120	60	430	1890		
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	37	50 – 80	Ig G			12,6	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	699	1000-2200					
Т- хелп.	%	17	33-46	Ig M			3,06	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	321	309-1571					
Т- супрес.	%	18	17-30	Ig A			1,8	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	340	282-999					
ІРІ	CD–4/CD–8	0,94	1,4-2,0	ЦІК			76	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клі- тини CD-16	%	19	12 – 23	Поглиняльна активність	ФЧ	42	60 – 80%	
	Абс. число	359	72-543		ФІ	1,2	1,5 – 3,5	
В-лімф. CD-22	%	23	17-31	НСТ -тест	спон.	4	до 10%	
	Абс. число	435	109-532		Інд.	8	-	
РБТЛ	спон.	10	до 10%	Комплемент	рез.	4	16%	
	інд.	60	50-70%		СН-50	75	30 – 60 гем. Од/мл	

Заключення імунограми. На імунограмі мають місце ознаки дисрегуляції Т-клітинної ланки з відносним зниженням Т-хелперної популяції, ІРІ 0,94. Функція В-лімфоцитів і продукція імуноглобулінів не порушені. NK-клітини у нормі.

Спостерігається зниження активності гранулоцитарної ланки. Значне зниження поглинальної здатності нейтрофілів (ФІ, ФЧ), спонтанної бактерицидності (НСТ-тест сп. < 10), функціонального резерву окислювально-відновлювального потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез. < 16), підвищення вмісту комплементу (СН-50). Ознаки інтоксикації (ТЗН).

Висновок: імунодефіцитний стан по фагоцитарній ланці – дефіцит поглинальної функції і перетравлюючої активності нейтрофілів. Ознаки хронічного перебігу запального процесу, що супроводжується інтоксикацією з пониженою реактивністю імунної системи.

Заключний діагноз: хронічний рецидивуючий (стрептококовий) фурункульоз. Імунодефіцит за фагоцитарним типом (D 84.9)

Імунотропна терапія:

- 1) специфічна антибактеріальна терапія (імунотерапія нормальним людським імуноглобуліном 4,5 мл в/м через день протягом 10 днів);
- 2) етіотропна антибактеріальна терапія – спіраміцин 500 мг 2 рази на день;
- 3) місцево – трідерм на ділянки ураження 2 рази на добу – 2 тижні;
- 4) поліоксидоній по 6 мг в/м 2 рази на тиждень, 20 діб, або галавіт 100 мг через добу в/м, 20 діб;
- 5) пробіотик лінекс по 2 капс. 3 рази на добу, 20 діб.

Імунореабілітація:

- 6) віферон 150 тис МО, через добу в свічках, 10 введень;
- 7) натрію нуклеїнат по 0,1 г 3 рази на добу 30 діб

Вторинні імунодефіцити при хронічних запальних процесах бронхо-легеневої системи

У хворих хронічним бронхітом і з різними змінами імунного статусу ремісія отримана при лікуванні поліоксидонієм або лікопідом. Поліоксидоній краще призначати у фазу загострення у поєднанні з антибактеріальною терапією при змінах у лімфоїдній системі та фагоцитозі. Отримані позитивні результати у лікуванні загострень інфекції у хворих з бронхіальною астмою на фоні цих імуномодуляторів.

Як приклад порушень Т-клітинної її ланки та фагоцитозу при патології бронхо-легеневої системи приводимо історію хвороби хворого С., 52 років, що знаходився на лікуванні у терапевтичному відділенні з діагнозом: хронічний бронхіт, загострення. Дисфункція імунної системи з переважними порушеннями Т-клітинної її ланки та фагоцитозу.

Хворий С, 52 років, скаржиться на кашель з виділенням невеликої кількості харкотиння слизисто-гнійного характеру, задишку змішаного характеру при по-

мірному фізичному навантаженні. Хворіє 5 років, останнє загострення на протязі 1 тижня. При огляді відмічається незначний дифузний ціаноз. Перкуторно коробчатий відтінок перкуторного звуку у нижніх відділах легенів, аускультативно – над всією поверхнею легень на фоні жорсткого дихання відмічаються сухі, розсіяні хрипи.

Аналіз харкотиння: кількість 15 мл, слизово-гнійного характеру, без сторонніх домішок, лейкоцити – 30-40 у п/з, нейтрофіли 20-30 у п/з, макрофаги – 8-10 у п/з, еритроцити – 1-2 у п/з, епітел. клітини (циліндричний) – 1-2 у п/з. змішана флора - *St. pneumoniae*, *H. Influenzae*. БК не виявлено.

Заключення аналізу харкотиння: мокрота слизово-гнійного характеру з підвищеним вмістом нейтрофілів та наявністю бактерій. Заключення спірометрії (рис. 8, табл. 73)

Таблиця 73

Спірометрія

Найменування	Фактично	Повинно	%	Коментарій
ЖЄЛ(л)	2.28	5.13	42	Вкрай різке зниження
ФЖЄЛ(л)	2.13	4.97	42	Вкрай різке зниження
ОФВ1 (л)	2.11	4.15	52	Значне зниження
ОФВ1/ЖЄЛ	92,51	81,88	116	Незначне підвищення

Графік потік-час

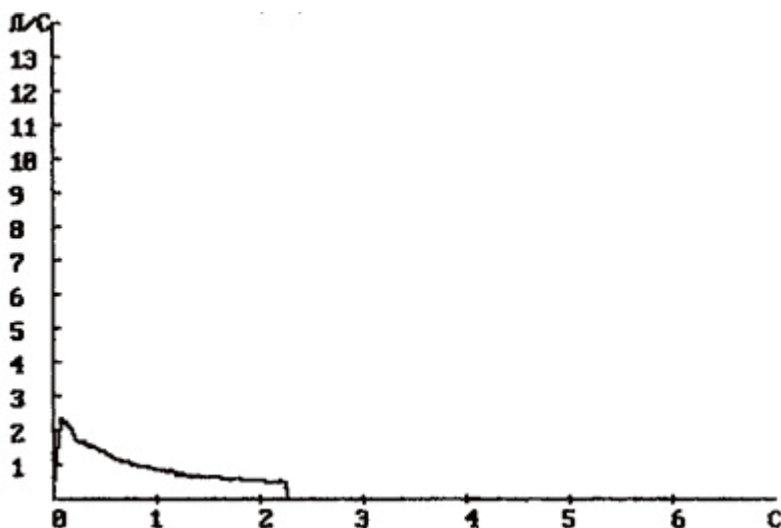


Рис. 8. Заключення спірометрії: виражені порушення вентиляційної функції легень переважно по рестриктивному типу, різке зниження життєвої ємності легень

Рентгенографія ОГП в прямій проекції: виявляється посилення бронхолегеневого рисунку, ущільнення коренів легень; емфізематозні зміни обох легень.

Заключення рентгенографії ОГП: ознаки хронічного бронхіту.

Імунограма хворого С., 52 років: нейтрофільний лейкоцитоз з помірним зрушенням формули вліво. Відносна лімфоцитопенія за рахунок зниження Т-хелперів CD-4 та цитотоксичних Т-лімфоцитів CD-8, IPI 1,25. Підвищення рівня В-лімфоцитів і продукції імуноглобулінів IgM, IgG та IgA. NK-клітини у нормі. Незначне підвищення поглинальної здатності нейтрофілів (ФІ, ФЧ), при різкому зниженні функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез. < 16), що свідчить про незавершеність фагоцитозу (табл. 74).

Діагноз: хронічний бронхіт, загострення. Дифузний пневмосклероз. Емфізема легень. ЛН II ст. Дисфункція імунної системи з переважними порушеннями Т-клітинної ланки та фагоцитозу.

Висновок: дисфункція Т-клітинної ланки у поєднанні з неефективним фагоцитозом. Ознаки загострення хронічного запального процесу (підвищення IgG, IgM) у ділянці слизових оболонок (збільшення IgA).

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворого С., для лікування хронічного бронхіту призначили наступну схему імунотропної терапії:

1) етіотропна антибактеріальна терапія – амоксиклав 500/125 мг 3 рази на день м/в, 7 днів;

2) галавіт 0,1 г в/м через день, 10 ін'єкцій;

3) імунофан 0,005% по 0,4 - 0,7 мл п/ш 2 рази на тиждень, 10 ін'єкцій;

4) АЦЦ-лонг 600 мг по 1 таб. 1 раз на день, 10 днів.

Імунореабілітація:

5) респіброн по 1 піг. у день під язик, курс – 10 днів. З метою профілактики по 1 піг. в день, курс – по 10 днів протягом 3 місяців.;

7) тималін 1 мл підшкірно через добу, 10 діб.

Таблиця 74

Імунограма хворого С., 52 років

Показник		Результат		Норма			Виражений анізоцитоз, анізохромія ТЗН=45%	
Гемоглобін		142		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		5,1		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		250		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		25		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		10,3		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
76	10	66	4	1	3	16	0	0
7830	100	7730	410	100	300	1648		
Імунологічні показники		Резуль- таг	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- таг	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	40	50 – 80	Ig G			18,5	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	656	1000-2200					
Т- хелп.	%	20	33-46	Ig M			2,2	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	328	309-1571					
Т- супрес.	%	16	17-30	Ig A			4,0	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	262	282-999					
ІРІ	CD–4/CD– 8	1,25	1,4-2,0	ЦІК			90	30 – 50 Од. опт. щільн.
НК-клі- тини CD-16	%	20	12 – 23	Поглиняльна активність		ФЧ	85	60 – 80%
	Абс. число	328	72-543			ФІ	3,82	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	32	17-31	НСТ -тест		спон.	5	до 10%
	Абс. число	525	109-532			Інд.	9	-
рез.						4	н16%	
РБТЛ	спон.	9	до 10%	Комплемент		СН-50	45	30 – 60 гем. Од/мл
	інд.	45	50-70%					

При імунодефіцитах, що виявляються на фоні ХОЗЛ, позитивний ефект спостерігається при призначенні: левамізолу, Т-активіну, нуклеїнату натрію, діуцифону та інших. У ряді випадків при ХОЗЛ переважним є інгаляційний шлях введення імуномодуляторів (поєднання розчинів димексиду і левамізолу).

Як приклад імунодефіциту за В-клітинним типом при патології бронхо-легеневої системи приводимо історію хвороби хворого Т., 58 років, що знаходився на лікуванні у терапевтичному відділенні з діагнозом: хронічне обструктивне захворювання легень, II ст., загострення. ЛН II ст.

Хворий Т., 58 років, (табл. 75) страждає на ХОЗЛ протягом останніх 10 років, палить до 10 цигарок на день, незважаючи на заборону, загострення хвороби спостерігаються 2 - 3 рази на рік. Хворий постійно знаходиться на базисній терапії спиріва (тіотропія бромід) 18 мкг 1 інгаляція, 1 раз на день, теофілін 150 мг, 1 раз на день.

Імунограма хворого Т., 58 років: відносна лімфоцитопенія. Дисрегуляція Т-клітинної ланки з відносним підвищенням Т-хелперної популяції, ІРІ 2,5. Зниження рівня В-лімфоцитів. Продукція IgM понижена, а IgA – підвищена. НК-клітини у нормі. Значне підвищення поглинальної здатності нейтрофілів (ФІ, ФЧ), при зниженні функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез. < 16), що свідчить про незавершеність фагоцитозу.

Діагноз: хронічне обструктивне захворювання легенів, II ст., загострення. Дифузний пневмосклероз. Емфізема легенів. ЛН II ст. Імунодефіцит за В-клітинним типом (D 84.9).

Висновок: імунодефіцитний стан по В-клітинній ланці, дисрегуляція продукції імуноглобулінів, що свідчить про загострення хронічного запального процесу (підвищення IgM) у ділянці слизових оболонок (збільшення IgA). Активація фагоцитозу з ознаками його неефективності.

Заключний діагноз: хронічне обструктивне захворювання легенів, II ст., загострення. Дифузний пневмосклероз. Емфізема легенів. ЛН II ст. Імунодефіцит за В-клітинним типом (D 84.9).

Виходячи з особливостей імунологічного статусу хворого Т., для лікування ХОЗЛ призначили наступну схему імуотропної терапії:

1) етіотропна антибактеріальна терапія – левофлоксацин 500 мг в/в краплинно 1 раз на день 7 днів, дімексид 5 мл на 200 мл 0,9 % розчину хлориду натрію в/в краплинно 1 раз на день 5 днів; азитроміцин 500 мг 1 раз на день, 3 дні;

2) поліоксидоній по 6 мг в/м 2 рази на тиждень, протягом 10 діб;

3) галавіт 100 мг 1 раз на добу в/м, 10 діб;

4) лактофільтрум по 2 капс. 2 рази на добу, 14 діб.

5) флуконазол 100 мг через добу, 10 діб.

Імунореабілітація:

6) ІРС-19 інгаляції 1 раз на добу, 20 діб;

7) тималін 1 мл підшкірно через добу, 10 діб.

Таблиця 75

Імунограма хворого Т., 58 років

Показник		Результат		Норма			Виражений анізоцитоз, анізохромія ТЗН=45%	
Гемоглобін		122		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,8		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1x10 ¹² /л				
Тромбоцити		220		150 – 320x10 ⁹ /л				
ШОЕ		11		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		6,6		4 – 9x10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
66	3	63	6	1	3	23	0	0
4360	200	4160	400	70	200	1518		
Імунологічні показники		Результат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Результат	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	72	50 – 80	Ig G			11,9	8,0-18,0
CD-3	Абс. число	1092	1000-2200					г\л
Т- хелп.	%	53	33-46	Ig M			0,18	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	804	309-1571					
Т- супрес.	%	21	17-30	Ig A			4,8	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	319	282-999					
ІРІ	CD–4/CD–8	2,5	1,4-2,0	ЦІК			59	30 – 50 Од. опт. щільн.
НК-клітини CD-16	%	23	12 – 23	Поглиняльна активність	ФЧ	91	60 – 80%	
	Абс. число	349	72-543		ФІ	4,45	1,5 – 3,5	
В-лімф. CD-22	%	8	17-31	НСТ -тест	спон.	21	до 10%	
	Абс. число	121	109-532		Інд.	26	-	
РБТЛ	спон.	10	до 10%	Комплемент	рез.	5	16%	
	інд.	40	50-70%		СН-50	55	30 – 60 гем. Од/мл	

Вторинні імунodefіцити при внутрішньоклітинних інфекціях

Хламідійна інфекція. Хламідійна інфекція супроводжується наявністю антитіл у крові, але недостатністю природженого і придбаного імунітету. У хворих знижений рівень NK, HLA-DR-лімфоцитів, субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів, порушений цитокиновий та інтерфероновий статус.

Схема і види імунотерапії. При персистуючій формі хламідійної інфекції позитивні ефекти відмічені після включення у схему лікування

поліоксидонію, глутоксиму, препаратів інтерферонів, лейкінферону, що призначаються звичайним чином і у свічках. Високоєфективне послідовне застосування *ронколейкіну* і *беталейкіну*. У хворих з сечостатеvim хламідіозом ефективні *ронколейкін* і *бестім* на фоні макролідів (вільпрафен та ін.).

Місцеве, внутрішньо-уретральне застосування препаратів (*беталейкін*, *ронколейкін*) може бути ефективнішим; курс – 15-20 щоденних інстиляцій по 5 - 6 мл (5 нг/мл беталейкіна).

Корисні індуктори інтерферонів (*циклоферон*, *неовір*, *арбідол*, *аміксин*). Аміксин призначають по 0,25 г/добу 2 діб, потім по 0,125 мг через 48 годин протягом 4-х тижнів; антибіотики призначають на 3-й день.

При ознаках Т-клітинної недостатності застосовують тимічні препарати (*тактивін*, *тималін*).

Активація імунітету може бути отримана при призначенні специфічних вакцин, а при їх відсутності – універсальних вакциноподібних препаратів (*лікопід* та ін.).

Туберкульоз. Туберкульоз – інфекція з внутрішньоклітинним паразитуванням мікобактерій, обумовленим недостатністю у сприйнятливих індивідів чинників природженого, зокрема фагоцитарного (кілінг, перетравлення) імунітету на фоні високої алергічної реактивності негайного і сповільненого типу на антигени мікобактерій.

При туберкульозі виявляються IgG-антитіла і сенсibilізовані Т-лімфоцити, що не забезпечують імунітет. Вакцина БЦЖ не індукує стійкого імунітету у чутливих до мікобактерій осіб. Зростаюча резистентність мікобактерій до основних лікарських препаратів створює проблеми лікування хворих. Імунокоригуюча терапія, направлена на стимуляцію специфічної і неспецифічної резистентності хворих, може поліпшити ситуацію.

Схема і види імунотерапії. Для активації фагоцитарної ланки імунітету у хворих на туберкульоз легенів апробований лікопід. Доведена його активуюча дія на моноцитарно-макрофагальну систему природженого імунітету – утворення активних форм кисню, синтез ІЛ-1 і ФНП-а. Лікопід застосовують по 10 мг 10 днів на фоні етіотропної терапії або по 1 табл. (10 мг) - 1 раз під язик, 3 цикли по 7 днів з інтервалами 2 тижні. Припинення виділення бактерій спостерігали у 80% хворих; зменшувалася гнійна мокрота, інтоксикація, підвищувалося число Т-лімфоцитів і бактерицидність фагоцитів.

Глутоксим призначають хворим на туберкульоз легенів (інфільтративна, казеозна і дисемінована форми) протягом 50 днів внутрішньовенно і внутрішньом'язово по 1 мл 3% розчину двічі на день. Препарат зменшує інтоксикацію, запалення у легенях, попереджає загострення хронічного гепатиту, лейкопенію.

Галавіт зменшує генералізацію туберкульозу в легенях. У хворих дисемінованим та інфільтративним туберкульозом підсилює клінічну ефективність протитуберкульозних препаратів, зменшує їх побічні ефекти. Препарат знижує лімфоцитоз, збільшує понижений рівень CD19+ В-лімфоцитів, знижує збільшений рівень IgA.

Поліоксидоній у комплексній терапії туберкульозу покращує клініко-рентгенологічну картину захворювання, стимулює закриття порожнин розпаду легеневої тканини, розсмоктування вогнищ запалення. Він нормалізує показники імунного статусу і стимулює активність фагоцитозу.

Лейкінферон у хворих на туберкульоз терапевтичного профілю застосовують по 1 ампулі 3 рази на тиждень, курс 12 - 15 ін'єкцій. У хірургічних хворих його призначають до операції по 1 ампулі внутрішньом'язово, 3 рази на тиждень, курс 6 - 36 ампул. На 2-й день після операції препарат вводять внутрішньом'язово по 1 - 2 ампули через день і внутрішньоплевально по 1 ампулі з хіміопрепаратами. Він зменшує інтоксикацію, в 2 - 4 рази прискорює припинення бациловиділення, зменшує деструктивні зміни у легенях, прискорює закриття порожнин розпаду.

Ронколейкін (рекомбінантний ІЛ-2) на фоні застосування протитуберкульозних препаратів вводять внутрішньовенно хворим туберкульозом легенів по 500 тис. МО через день – 3 ін'єкції. Безпосередні результати лікування поліпшувалися на 30%, зменшувалася частота постопераційних ускладнень, поліпшувалися показники імунітету

Отже, випробувані імуномодулятори на фоні базисної терапії туберкульозу істотно покращують її ефективність, нормалізують показники імунного статусу.

Вторинні імунодефіцити при вірусних інфекціях

Віруси здатні індукувати вторинні імунодефіцити двома шляхами - безпосередньо руйнуючи імунокомпетентні клітини (ВІЛ) і змінюючи їх рецептори, активність взаємодії, модифікуючи імунореактивність (CMV, HSV, EBV).

Віруси можуть служити індукторами вторинних імунодефіцитів і провокувати ускладнення будь-якого запального процесу. Так, вірус EBV може вражати В-лімфоцити і викликати гіпо- і агамаглобулінемію. Віруси кору, грипу, паротиту, краснухи, CMV змінюють співвідношення між популяціями клітин, порушують кооперацію цих клітин, пригнічують імунні реакції і підвищують чутливість до бактерійних агентів. Хронічна персистенція вірусу герпесу в лейкоцитах і нервових гангліях, вірусу гепатитів В і С у гепатоцитах створює всі умови для розвитку вторинних

імунодефіцитів. Вірус імунодефіциту сам руйнує Т-хелпери, викликаючи дисбаланс в імунній системі.

Як приклад імунодефіциту по Т-лімфоцитопенічному типу при хронічному вірусному захворюванні приводимо історію хвороби хворої Ж., 37 років, що знаходився на лікуванні у терапевтичному відділенні з діагнозом: діагноз: хронічний бронхіт, загострення.

Хвора Ж., 37 років, скаржиться на висип на слизовій оболонці верхньої губи та на шкірі носо-губного трикутника, що свербить. Указані прояви спостерігаються на протязі останніх 2 років, носять рецидивуючий характер. Загострення відбуваються після переохолодження та ОРЗ. При огляді на верхній губі та на шкірі носо-губного трикутника виявляється локальний висип везикуло-папульозного характеру, в порожнині рота - виявлені ерозійні зміни на язичку, кваліфіковані як кандидоз (табл. 76).

Імунограма хворої Ж, 37 років. Дані імунологічного дослідження дозволили встановити, що перебіг вірусної інфекції (герпес) у даної хворої характеризується лімфопенією, з відносним Т-цитозом (CD-8), зниженням імуно-регуляторного індексу ($IP1=0,59$), незначним підвищенням ШОЕ, активацією гуморальної ланки імунітету за рахунок підвищення продукції IgM, активацією фагоцитозу (поглинальної активності нейтрофілів, спонтанної бактерицидності), зниження функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез. < 16). Підвищення вмісту комплементу (СН-50).

Діагноз: хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція у ділянці обличчя і губ. Орофарингеальний кандидоз. Імунодефіцит по Т-лімфоцитопенічному типу (D 84.9).

Висновок: лімфопенія у поєднанні з підвищенням рівня цитотоксичних лімфоцитів і зниженням $IP1$, а також зниження функціонального резерву окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез.) свідчать на користь наявності у хворого хронічної вірусної інфекції (супресований варіант імунної відповіді). У хворої є імунодефіцитний стан за Т-лімфоцитопенічним типом (D 84.9).

Заключний діагноз: хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція у ділянці обличчя і губ. Орофарингеальний кандидоз. Імунодефіцит по Т-лімфоцитопенічному типу (D 84.9).

Етіотропна та імунотропна терапія:

1) етіотропна протівірусна терапія включає зовіракс (ацикловір) 400 мг всередину 4 рази на день, протягом 1 місяця; герпесвіром (мазь) змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 4 рази на день 7 днів;

3) неспецифічна протівірусна терапія:

- віферон по 500 тис. МО 1 раз на день у свічках протягом 1 місяця; вірогель - змащувати уражені ділянки шкіри і слизової оболонки губ 2 рази на добу, 5 - 7 днів;

- індуктор інтерферону - циклоферон - 12,5% розчин для ін'єкцій - 2 мл, разова доза 0,25 г в/м на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу. Призначають після інтерферонотерапії;

4) імунофан по 1 мл в/м через добу, № 10;

5) поліоксидоній 12 мг (свічки) 1 раз на 3 дні, № 10;

6) аміксин по 125 мг (1 капс.) через добу після сніданку, № 20;

7) інтраконазол (інтрунгар) 100 мг 1 раз на добу 2 тижня.

Імунореабілітація:

8) тималін по 1 мл підшкірно через добу, № 10;

9) циклоферон 12,5 мг підшкірно 2 рази на тиждень, № 10;

10) галавіт 0,1 г (свічки) через день, протягом 20 днів.

Таблиця 76

Імунограма хворої Ж., 37 років

Показник		Результат		Норма			Виражений анізоцитоз, анізохромія ТЗН=45%	
Гемоглобін		112		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		3,4		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1x10 ¹² /л				
Тромбоцити		260		150 – 320x10 ⁹ /л				
ШОЕ		18		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		3,8		4 – 9x10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
67	3	64	4	0	8	21	0	0
2550	110	2440	150		300	800		
Імунологічні показники		Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	45	50 – 80	Ig G			15,1	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	360	1000-2200					
Т- хелп.	%	27	33-46	Ig M			4,08	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	216	309-1571					
Т- супрес.	%	39	17-30	Ig A			1,62	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	312	282-999					
ІРІ	CD–4/CD–8	0,69	1,4-2,0	ЦІК			62	30 – 50 Од. опт. щільн.
НК-клі- тини CD-16	%	15	12 – 23	Поглинальна активність		ФЧ	93	60 – 80%
	Абс. число	120	72-543			ФІ	4,57	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	28	17-31	НСТ -тест		спон.	11	до 10%
	Абс. число	224	109-532			Інд.	19	-
РБТЛ	спон.	14	до 10%	Комплемент		рез.	8	16%
	інд.	71	50-70%			СН-50	74	30 – 60 гем. Од/мл

Вторинні імунодефіцити при паразитарних інвазіях

Паразитуючі гельмінти виділяють речовини, що пригнічують імунну відповідь і активують Т-супресори. Паразитуючи у макрофагах та інших клітинах крові, тріпаносоми, токсоплазми позбавляють їх можливості участі в імунній відповіді. У діагностиці вторинних імунодефіцитів при інвазіях найбільше значення має виявлення паразитів, їх яєць або личинок і проявлення алергії до їх антигенів у шкірних пробах і у тестах *in vitro*.

Синдром хронічної втоми (Код МКХ-10 D86.9)

Синдром хронічної втоми (СХВ) є постінфекційним (ОРВІ) хронічним захворюванням, основний прояв якого - немотивована виражена загальна слабкість, що на тривалий час виводить людину з активного повсякденного життя. Головними мішенями хвороби є ЦНС і імунна система.

Частота СХВ складає 10 - 37 випадків на 100 тис. населення.

Діагностичні критерії СХВ

Великі діагностичні критерії: 1) втома, що не проходить, і зниження працездатності (не менше чим на 50%) у раніше здорових людей протягом останніх шести місяців; 2) виключення інших причин або хвороб, які можуть викликати хронічну втому.

Малі симптоматичні критерії: 1) раптовий початок; 2) підвищення температури до 38°C; 3) болі у горлі, першіння; 4) невелике збільшення (до 0,3 - 0,5 см) і болісність шийних, потиличних і пахових лімфатичних вузлів; 5) нез'ясована генералізована м'язова слабкість; 6) болісність окремих груп м'язів (міалгії); 7) мігруючі болі у суглобах (артралгії); 8) періодичний головний біль; 9) швидка фізична стомлюваність з подальшою тривалою (більше 24 годин) втомою; 10) розлади сну (гіпо- або гіперсомнія); 11) нейропсихологічні розлади (фотофобія, зниження пам'яті, підвищена дратівливість, сплутана свідомість, зниження інтелекту, неможливість концентрації уваги, депресія); 12) швидкий розвиток (протягом годин або днів) всього симптомокомплексу.

Об'єктивні (фізикальні) критерії: 1) субфебрильна температура; 2) неексудативний фарингіт; 3) пальповані шийні або пахові лімфовузли (менше 2 см у діаметрі).

Діагноз СХВ встановлюється за наявності 1 і 2 великих критеріїв, а також малих симптоматичних критеріїв: 6 (або більше) з 11 симптоматичних критеріїв і 2 (або більше) з 3 фізикальних критеріїв; або 8 (або більше) з 11 симптоматичних критеріїв.

До захворювання схильні люди будь-якого віку, проте відмічено, що жінки у віці 25 - 49 років хворіють частіше, ніж чоловіки. В окремих випадках захворювання розвивається через 2 роки після першої атаки. У більшості пацієнтів хронічна втома та інші супутні симптоми, почавшись у період грипоподібного захворювання, після одно-двох тижнів декілька зменшуються, але одужання не настає. У найбільш важких випадках може початися сильна депресія, настає втрата концентрації уваги і різка фізична слабкість. Описані випадки спонтанного одужання. Проте велика частина хворих продовжує страждати від циклічних захворювань протягом багатьох місяців або років.

Етіологія і патогенез. Найбільш вірогідною причиною СХВ є вірусна інфекція, конкретний представник якої у даний час не встановлений. Це може бути один з герпес-вірусів (Епштейна-Бар (EBV), цитомегаловірус (CMV), вірус герпесу 1 і 2 типу (HSV-1, 2), вірус герпесу 6 типу (HSV-6)), varisella zoster (HSV-4), віруси Коксаки А або В, ентеровіруси та ін. СХВ, в очевидь, є мультипричинним розладом нейроімунних механізмів, який виявляється у генетично схильних осіб у результаті активації імунної системи інфекційними агентами і дисрегуляції ЦНС. Латентна інфекція може приводити до хвороби (тобто включатися) при дії ряду можливих стимулів: важкий емоційний стрес, несприятливі чинники зовнішнього середовища, інтоксикації, травми, хірургічні втручання, вагітність, пологи та ін.

Інша теорія відводить головну роль нейропсихічним чинникам з переважанням імунодисрегуляції.

Імунна дисфункція. Існує велика кількість «пускових механізмів», що викликають імунологічні реакції, які залучають різні типи клітин крові та молекул, таких як інтерферон та інтерлейкіни. Можна вважати, що у хворих на СХВ ці механізми порушені, причому може спостерігатися як збільшення, так і зменшення значень імунологічних показників. Наприклад, у 20% хворих з СХВ спостерігається лейкоцитоз і у такої ж кількості - лейкопенія. Відносний лімфоцитоз відмічається у 20% випадків, лімфопенія – у 30% пацієнтів. У 30% пацієнтів відмічено зниження рівня сироваткових імуноглобулінів класів А, D, G і M, у 30% хворих СХВ рівень імуноглобулінів, навпаки, збільшений. 50% пацієнтів мають низькі рівні циркулюючих імунних комплексів, у 25% відмічається понижена активність комплементу.

Прояв дисфункції імунної системи у хворих СХВ виражається також у зниженні цитотоксичної активності природних кілерів; підвищенні рівнів ІЛ-1-а, 2 і 6; у зниженні мітоген-стимульованих лімфоцитів, підвищенні вмісту альфа-інтерферону та інших цитокинів; зміні числа і функції Т- і В-лімфоцитів.

Серологічні дослідження зазвичай не виявляють значних відхилень. Є відомості про присутність у низьких концентраціях антиядерних антитіл і ревматоїдного чиннику, але без клінічних проявів системного вовчаку або ревматоїдного артрити. Збільшення вмісту кріоглобулінів і холодкових аглютининів було знайдене у невеликого числа (8%) пацієнтів.

З урахуванням виду етіологічного чинника виділяють наступні варіанти СХВ:

1. Інтотоксикаційний варіант – дія біологічно-активних чинників навколишнього середовища приводить до зміни функціонування імунної та центральної нервової системи. Характерними порушеннями імунної системи є зниження фагоцитарної активності лейкоцитів, збільшення значень ТЗН (токсична зернистість нейтрофілів), знижується НСТ-тест, збільшується рівень IgG і кількість циркулюючих імунних комплексів, тобто спостерігається активація антитоксичної функції імунітету.

2. Ендокринний варіант СХВ – порушення співвідношення рівнів гормонів як у крові, так і у тканинах, що приводить до погіршення функціонування центральної нервової системи. Найбільш значущими є зниження рівнів гормонів щитоподібної залози, дисбаланс статевих гормонів (при клімаксі), дисфункція кори надниркових залоз.

3. Інфекційний варіант – персистування «повільних» вірусних інфекцій, таких як герпес-, ЦМВ- і Епштейн-Бар-вірусна інфекція, приводять до дисфункції імунної системи. Слід звернути увагу на той факт, що ряд змін імунологічних параметрів, а саме - зниження функціональної активності природних кілерів (NK-клітин) і макрофагів, зниження відповіді лімфоцитів на мітогени і активації CD4+ лімфоцитів - є загальними для СХВ і різних вірусних інфекцій.

Основні принципи лікування СХВ. В даний час специфічне лікування СХВ не розроблене. Є тактика лікування, яка дозволяє продовжити ремісії захворювання і повернути пацієнтів до роботи. Застосовуються трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захоплення серотоніну (флуоксетин - прозак), які підвищують енергетичні можливості

пацієнту, коригують сон, знижують болісність і напруженість у м'язах. Проводиться комплексна терапія імунотропними препаратами з урахуванням результатів імунологічного обстеження. Основні напрями терапії СХВ можна сформулювати таким чином:

1. Повноцінна, збалансована по білках, вітамінах і мікроелементах (Zn, Se, Cu, Co) дієта.

2. Режим антигенного щадіння: гіпоалергенна дієта; санація вогнищ хронічних інфекцій; відмова від проведення вакцинації під час проведення курсу комплексної терапії; відновлення мікробіоценозу шкіри, відкритих і закритих слизових оболонок.

3. Терапія антиоксидантами.

4. Імуномодуюча терапія.

5. Адекватна раціональна антибактеріальна, протівірусна, протигрибкова терапія.

Принципи імунотропної (імуномодуючої) терапії СХВ (по точках додатку):

1. Відновлення Т-клітинного імунітету з використанням тимічних чинників (тактивін, тималін, тимоген, імунофан, гепон).

2. Відновлення інтерферонового статусу (віферон, лаферон).

3. Відновлення активності NK-клітин (імуномакс, гепон, лікопід, поліоксидоній).

4. Відновлення гуморального імунітету (мієлопід).

При виявленні у хворого з СХВ імунодефіциту лімфоцитарного типу призначають:

1) стимулятори синтезу ІЛ-2 (ізопрінозин, гропрінозин);

2) тимічні пептиди: старі (тималін, тактивін, тимоптин) і нові (задоксин, імунофан);

3) галавіт.

Імунологічні критерії ефективності терапії полягають в зниженні:

- вмісту CD3, CD4, CD25;
- імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8;
- продукції ІЛ-2, гама-інтерферону;
- збільшення продукції ІЛ-4, 5, 6.

При виявленні у хворого з СХВ імунодефіциту інтерферонового типу призначають:

1) інтерферони (віферон, лаферон);

2) індуктори ендogenousного інтерферону і NK-клітин: аклідони (неовір, циклоферон); аміксин; антиагреганти (курантил); нові (з тривалим ефектом) – кагоцел.

Імунологічні критерії ефективності терапії:

1. Зниження продукції альфа- і гама-інтерферонів.
2. Зниження рівня CD4, CD16.
3. Зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8.
4. Збільшення продукції ІЛ-4, 5, 6.

При виявленні у хворого з СХВ імунодефіциту гуморального типу призначають специфічні імуноглобуліни: антигерпетичний (тип 1 або 2), антицитомегаловірусний, антихламідійний, а у разі невстановленого виду вірусної інфекції – нормальний людський.

Імунологічні критерії ефективності терапії:

1. Зменшення кількості CD19.
2. Зниження рівнів специфічних IgM, IgG і нормалізація полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

3. При серонегативній формі інфекції спостерігається нормалізація титрів IgA, IgM, IgG, зменшення рівня В-лімфоцитів і плазмоцитів, зниження рівня ЦІК і комплементу.

При виявленні у хворого з СХВ імунодефіциту фагоцитарного типу призначають:

1) поліоксидоній – 6 мг препарату перед ін'єкцією розчиняють в 1 - 1,5 мл фіз. розчину, дистил. воді або 0,25% розчину новокаїну, вводять в/м або підшкірно через день, курс – 5 ін'єкцій; потім 2 рази на тиждень курсом 10 - 15 ін'єкцій;

2) метілурацил застосовується у пігулках по 0,5 г 3 рази на день, протягом 3 - 4 тижнів або тривалішими курсами.

Імунологічні критерії ефективності терапії:

1. Зниження фагоцитарного числа та індексу.
2. Зниження показника НСТ-тесту.

Етіотропна терапія – призначають препарати ацикловіру (зовіракс, гевіран, ацик, герпівір), валацикловір (вальтрекс), ганцикловір (цимевін), панцикловір (денавір), фамцикловір (фамвір). Препарати призначаються: 1) обов'язково у період загострення (VHS-1, 2, 4, 6, CMV, EBV IgM+, DNA+); 2) бажано при виявленні специфічних органних уражень при умові наростання концентрації специфічних IgG (VHS-1, 2, 4, 6, CMV,

EBV) у динаміці; 3) як варіант вірус-супресивної терапії (підтримка ремісії) – у меншій дозі і протягом більш тривалого часу. При рецидивуванні у хворого ГРЗ, частих загостреннях хронічного бронхіту, інших інфекцій показана антибіотикотерапія препаратами широкого спектру дії, ефективними у відношенні внутрішньоклітинної інфекції: 1) макроліди (спіраміцин, рокситроміцин, кларитроміцин, дирітроміцин, азитроміцин, джозаміцин, пристинаміцин, миноциклін; 2) фторхінолони (2-го, 4-го покоління – “нереспіраторні”: ципрофлоксацин або гатифлоксацин).

Критерії ефективності терапії: обов'язково виявлення інфекції (наприклад Chl-IgM+, Chl-DNA+, зростання концентрації Chl-IgG у динаміці).

Клінічні ефекти терапії СХВ:

- 1) регресія проявів СХВ, регресія хронічної втоми, відновлення працездатності, розумових здібностей, пам'яті, поліпшення настрою;
- 2) регресія симптомів хронічної інтоксикації;
- 3) регресія ознак хронічного фарингіту і тонзиліту;
- 4) скорочення кількості ОРВІ з 15 - 24 на рік до 1-3 на рік;
- 5) зменшення епізодів VHS-1,2 з 15 - 24 на рік до 1-2 на рік.
- 6) елімінація EBV, CMV, HV-6, Chl (полімеразна ланцюгова реакція – додіагностичний рівень).

Прогноз при СХВ у більшості випадків сприятливий. Пацієнти в основному видужують протягом 2 - 4 років, проте повного відновлення фізичної активності не відбувається. Приблизно у 15 - 20% хворих відмічається прогресивне посилення симптоматики.

Як приклад імунодефіциту по Т-лімфоцитопенічному типу при хронічному вірусному захворюванні приводимо історію хвороби хворої О., 48 років, що знаходилася на лікуванні у терапевтичному відділенні з діагнозом: синдром хронічної втоми. Хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція з локалізацією у ділянці губ, ВПГ-1, загострення.

Хвора О., 48 років, скаржиться на виражену втому впродовж останніх 6 місяців. В анамнезі у хворої часті стресові ситуації на роботі, хронічна рецидивуюча герпетична інфекція з висипаннями у ділянці губ. Останнє загострення спостерігалось після переохолодження 2 тижні тому, супроводжувалося посиленням загальної слабкості, «розбитості», депресії, що змусило хвору звернутися до психоневролога, що направив її до клінічного імунолога (табл. 77).

Імунограма хворої О., 48 років: відносний ЦТЛ-цитоз, підвищення поглинальної активності нейтрофілів (ФІ, ФЧ), спонтанна бактерицидність (НСТ-

тест сп.); понижений функціональний резерв окислювально-відновного потенціалу фагоцитів (НСТ-тест рез.), підвищений вміст комплементу.

Понижений відносний і абсолютний вміст Т-лімфоцитів (CD-3 із зниженням імунорегуляторного індексу (PI) убік Т-цитотоксичних лімфоцитів (хелперів) CD8; підвищення рівня всіх класів імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA), трохи підвищений вміст імунних комплексів (ЦК).

Висновок: ознаки формування імунодефіцитного стану по Т-клітинній ланці на фоні високого антигенного навантаження (активація фагоцитозу, підвищення вмісту імуноглобулінів).

Методом ІФА у хворой були визначені підвищені титри IgG HSV-1 1:550, IgM HSV-1 1:600, IgG CMV 1:550 (норма до 1:400).

Хворій поставлений діагноз: синдром хронічної втоми. Хронічна рецидивуюча герпес-вірусна інфекція з локалізацією у ділянці губ, ВПГ-1, загострення. Імунодефіцит (D84.9), лімфоцитарний тип, хронічний перебіг, ІН-1, ФН ІІ стадії.

Виходячи з особливостей імунологічного статусу у хворой О., для лікування синдрому хронічної втоми призначили наступну схему імунотропної терапії:

1) специфічна противірусна терапія (замісна – протигерпетичний імуноглобулін типу 1 по 1,5 мл в/м, всього 5 ін'єкцій 2 рази на тиждень і протицитомегаловірусний імуноглобулін (цитотект) по 1,5 мл в/м, всього 5 ін'єкцій, 2 рази на тиждень;

2) етіотропна противірусна терапія – ацикловір 2 таб. 3 рази на добу, протягом 7 діб;

3) неспецифічна противірусна терапія:

- лаферон по 1 млн. МО через добу в/м, протягом 10 діб;

- індуктор інтерферону – циклоферон - 12,5% розчин для ін'єкцій – 2 мл, разова доза 0,25 г в/м на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 добу. Призначають після інтерферонотерапії;

4) галавіт 0,2 г на 5 мл фізіол. розчину в/м через добу, 3 ін'єкцій.

Імунореабілітація:

5) галавіт 0,1 г ректальні свічки через добу, 20 днів;

6) нуклеїнат натрію 0,1 г 2 рази на день, 40 діб;

7) луцетам 1,2 г 2 рази на день (вранці та в обід) протягом місяця.

Таблиця 77

Імунограма хворої О., 48 років

Показник		Результат		Норма			Виражений анізоцитоз, анізохромія ТЗН=45%	
Гемоглобін		145		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити		4,3		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити		200		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ		12		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити		7,3		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000-6500	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600-3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
64	1	63	6	0	7	19	2	
4570	70	4600	440		510	1390	150	
Імунологічні показники		Резуль- таг	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- таг	Норма (Од СІ)
Т- лімф.	%	46	50 – 80	Ig G			18,8	8,0-18,0 г\л
CD-3	Абс. число	639	1000-2200					
Т- хелп.	%	28	33-46	Ig M			2,6	0,2-2,0 г\л
CD-4	Абс. число	389	309-1571					
Т- супрес.	%	29	17-30	Ig A			3,2	0,3-3,0 г\л
CD-8	Абс. число	305	282-999					
ІРІ	CD–4/CD– 8	1,27	1,4-2,0	ЦІК			60	30 – 50 Од. опт. щільн.
НК-клі- тини CD-16	%	26	12 – 23	Поглиняльна активність		ФЧ	89	60 – 80%
	Абс. число	361	72-543			ФІ	3,7	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22	%	23	17-31	НСТ -тест		спон.	11	до 10%
	Абс. число	319	109-532			Інд.	12	-
РБТЛ	спон.	15	до 10%	Комплемент		рез.	11	16%
	інд.	60	50-70%			СН-50	70	30 – 60 гем. Од/мл

Профілактика і імунореабілітація при вторинних імунodefіцитах

Профілактика вторинних імунodefіцитів може бути як запобіжною, так і протирецидивною. Перша полягає у своєчасній і повноцінній терапії захворювань, які можуть бути причиною цих дефектів; ранній діагностиці дисбалансу в системі імунітету; своєчасній корекції цього дисбалансу.

Протирецидивна імунопрофілактика базується на диспансеризації хворих і імунореабілітації тих, у яких виявлений вторинний імунодефіцит. Такі хворі повинні регулярно обстежуватися і при виявленні у них в динаміці негативних зрушень в системі імунітету необхідна імунокорекція. Так, наприклад, показано, що дітям, які перенесли гнійно-септичні захворювання, необхідна імунореабілітація, оскільки не зважаючи на клінічне одужання, показники клітинного і гуморального імунітету у них повністю не відновлюється: IgG ще понижений; IgM і IgA – на субнормальному рівні, а у деяких дітей вище за норму, що відображає готовність організму до реінфекції. При збереженні у період ремісії понижених показників імунологічної реактивності проводять комплекс активних реабілітаційних заходів.

Неспецифічна імунореабілітація і імунопрофілактика є важливим етапом у лікуванні хворих з вторинними імунодефіцитами у період ремісії. Застосування «м'яких» імуностимуляторів у випадках достатньо збереженої реактивності імунітету попереджає рецидиви захворювання, тобто забезпечує імунореабілітацію. З цією метою в період ремісії призначають перорально адаптогени, імуностимулятори рослинного походження (ехінацея, женьшень елеутерокок, аралія, заманиха, лимонник, золотий корінь та ін.), а також вітаміни і мікроелементи. Використовують курси фізіоімунотерапії (КВЧ, магнітотерапію та ін.), гартуючі заходи, раціональне харчування відповідно клінічним проявам імунодефіциту, раціональне використання природних чинників своєї місцевості і курортотерапії.

На диспансерному обліку діти з вторинними імунодефіцитами знаходяться до повної імунологічної реабілітації і припинення клінічних проявів, що маскують її. Здійснює диспансеризацію дільничний лікар, консультує і проводить корекцію лікування фахівець-імунолог. Кратність спостережень залежить від клінічної симптоматики згідно інструктивно-методичних рекомендацій по диспансеризації дитячого населення; імунологічний контроль проводиться по ходу лікування, потім рекомендується обстежувати дитину 2 рази з інтервалом у 6 місяців, після чого дитина може бути знята з обліку з оформленням етапного епікризу.

Імунопрофілактика професійних вторинних імунодефіцитів. Апробовано дві схеми: 1-а схема включає нуклеїнат натрію, полівітаміни (вітрум, мультитабс, юнікап) і адаптогени (екстракт елеутерокока, настойка женьшеню); 2-а – антиоксиданти (α -токоферол, убіхінон), препарати з позитивними метаболічними властивостями (рибоксін, предуктал МР), полівітаміни, адаптогени, які призначають протягом 20 - 45 діб.

Імунореабілітація хворих з рецидивуючими вірусними інфекціями респіраторного тракту

У гострому періоді призначають лікування, відповідне етіології і патогенезу вірусної інфекції із застосуванням антивірусних і антибактеріальних препаратів на фоні дезінтоксикації та вітамінотерапії. У ремісії (краще відразу ж після імунокоригуючої терапії) доцільно призначити:

- екстракт або настій елеутерококу чи женьшеню у терапевтичній дозі протягом 1 - 2 місяців (імунологічний адаптоген);

- кисневий коктейль з настоєм з плодів брусниці і шипшини, 2 - 3 курси на рік по 10 сеансів;

- дібазол (всередину) у терапевтичній дозі на 10 - 12 діб;

- антиоксидантні комплекси (вітаміни А, С, Е, мікроелементи - цинк, селен, мідь);

- при контакті з ОРВІ профілактично і з метою імуномодуляції призначається інтерферон у ніс і гепарин підшкірно у терапевтичній дозі (100 Од/кг) на 5 - 6 діб з контролем показників первинного гемостазу через тиждень.

Якщо клінічна маска вторинного імунодефіциту характеризується ще і субфебрилітетом, то у комплекс фонові терапії доцільно після дібазолу ввести цинаризин, ніотинову і глютамінову кислоти. Після цього на 4 - 6 місяців призначається комплекс вітамінних трав і рослин з підвищеним вмістом біоелементів у вигляді настоїв. Хороший клінічний ефект може бути отриманий при призначенні гліцину, особливо дітям з підвищеною нервово-м'язовою збудливістю по 0,5 - 1 т. 2 р. на добу, протягом 10 - 12 діб.

Імунореабілітація хворих імунодефіцитом з клінікою хронічного бронхіту, резистентного до традиційної терапії

Після завершення основного курсу імунокоригуючої терапії, яку слід почати і у гострий період, рекомендуємо провести наступну диспансерну імунореабілітацію:

1. Лізоцим (лісобакт) по 1 таб. 3 рази на день по одному тижню кожного місяця, повторювати 3 - 4 курси (дозування терапевтичне, розводити краще молоком, при непереносимості яєць не призначати).

2. Екстракт елеутерококу (або лимоннику) на 30 діб.

3. Кисневі коктейлі з вітамінізованими сиропами кожні 10 діб 2 місяці.

4. Гліцирам по 25 мг по 1-2 таб. 2-3 рази на день за 30 хв. перед їдою, протягом 10 днів кожного третього місяця 1 рік або ультразвуковий вплив на надниркову ділянку (3 сеанси).

5. Фітотерапія з настоїв трав: м'яти, звіробою, кропиви (3 - 4 рази на добу протягом місяця по черзі по 10 діб кожної трави), за рік такі курси повторити 2 - 3 рази.

6. Закінчується фонові реабілітація короткою схемою (2-хкратно) імунізації стафілококовим анатоксином або курсом бронхомунала, протягом 10 - 30 діб.

За наявності абсцедувань, що ускладнюють пневмонії, доцільно паралельно з лізоцимом включити у схему терапії аплікації з 25 - 30% розчином димексиду (можна вводити методом електрофорезу) на проекцію ділянки ураження, до 8 - 10 сеансів.

Схема імунореабілітації при рецидивуючих бактеріальних бронхітах

1. Фітонцидні антибактеріальні препарати по черзі: настойка часнику, хлорофіліпту, настойка календули по 10 діб всередину у віковій дозі (1 крапля на рік життя, але не більше 20 крапель);

2. Лізоцим по 1 таб. 3 рази на день, по одному тижню кожного місяця, повторювати 3 - 4 курси;

3. Гліцирам по 25 мг по 1-2 таб. 2-3 рази на день за 30 хв перед їдою, протягом 10 днів кожного третього місяця 1 рік для припинення процесів інфекційної алергізації;

4. УВЧ на ділянку сонячного сплетення по 5 сеансів на курс, 2 рази на рік;

5. Пробіотики (біфідум-бактерін, лактобактерін, лактив-ратіофарм та ін.) при тенденції розвитку бактерійного дисбактеріозу і після лікування антибіотиками під контролем складу біфідофлори кишечника. Можна використовувати лінекс, хілак-форте.

Курси фітонцидних антибактеріальних препаратів можна повторювати 2 - 3 рази на рік.

Обов'язкова умова проведення імунореабілітації – імунологічний контроль за її ефектом. Виконуючи її, слід пам'ятати про терміни настання цього ефекту у кожного препарату, що використовується, і не поспішати відмінити препарат, замінюючи його на інший, навіть якщо вони відносяться до однієї і тієї ж групи за імунологічною дією. Відновлення імунологічної компетентності організму - це тривалий процес, що вимагає вдумливого і обов'язково науково-обґрунтованого підходу до питань терапії з урахуванням особливостей клінічних проявів у даний час і причинно-значущої патології.

Імунокорекція при аденоїдиті, хронічному тонзиліті та риніті

Комплексні схеми лікування гіперплазії, мигдалин і аденоїдів:

- пропасол 10 діб;
 - календула 10 діб + естифан 3 тижні;
 - хлорофіліпт 2 тижні всередину;
 - IRS-19 – спрей, 2 рази на день зрошувати на мигдалини, курс 2 тижні.
- Мигдалини стискаються і зменшуються.

Комплексна схема лікування хронічного тонзиліту (загострення).

Критерії – спайки з дужками і ознаки хронічної інтоксикації.

- амоксицилін або амоксиклав – 7 діб у вікових дозах;
- лейкоінтерферон 5 ін'єкцій або віферон 5 - 7 свічок по 500 тис. МО, через добу;
- пропасол 10 діб + плазмол, №5;
- лікопід 10 діб по 1 мг для дітей і 10 мг – дорослим;
- естифан + люголь;
- УФО мигдалин, №5;
- димексид 30% - аплікації на підщелепні та шийні лімфатичні вузли;
- рибомуніл 6 тижнів по 1 табл. 2 рази, 4 доби на тиждень.

Комплексна схема лікування хронічного риніту, асоційованого з ГРЗ

- рибомуніл 1 табл. 2 рази, 4 доби на тиждень, 6 тижнів або IRS-19 - 10 днів (спрей у ніс);
- аплікації з 30% димексидом на спинку носа і проекції гайморових пазух №10 через добу;
- алое – електрофорез носа;
- судинозвужувальні – краще санорин, менше підсушується слизова оболонка.

Комплекс імунореабілітації для групи дітей, що часто і тривало хворіють

Комплексна імуномодуюча терапія переважно направлена на стимуляцію як Т-, так і В-клітинного імунітету, а також безпосередньо фагоцитарної ланки. Про вид імунного дисбалансу можна заздалегідь судити за клінікою епізодів повторної захворюваності – за етіологією: вірус, бактерія, гриби або їх асоціації, за патогенетичною реакцією крові: лейкоцитоз, лейкопенія, лімфоцитоз/лімфопенія, нейтрофіліоз/нейтропенія, за клінікою - типові симптоми вірусної або грибкової, або бактерійної інфекції та інфікованості, тощо.

Без побоювання ефекту гіперстимуляції і посилення дисбалансу між окремими ланками у системі імунітету можна призначити:

- тималін 10 мг , курс 5 ін'єкцій;
- рибомуніл або лікопід по загальноприйнятій схемі;
- мікроелементно-вітамінний комплекс і біопрепарати з профілактики і лікування дисбактеріозу на фоні підвищеної уваги до дитини з боку батьків – адекватного віку харчування, гартуючих фізичних заходів.

За відсутності бажаного результату дитина повинна бути обстежена у спеціалізованому центрі або відділенні для складання індивідуальної програми імунореабілітації, а іноді навіть для підбору препаратів *in vitro*.

У тих випадках, коли відсутня реальна можливість провести імунологічне обстеження хворого для ідентифікації імунного дефекту і підбору коригуючої терапії (наприклад, в умовах сільського регіону), можна рекомендувати до практичного використання терапевтичні комплекси реабілітації, засновані на клінічних даних про хворого.

Такі схеми лікування можуть включати:

а) препарати з групи біогенних стимуляторів, які сприяють поліпшенню презентації різних антигенів (бактерійних, вірусних, грибкових і змішаних) через системи фагоцитозу;

б) засоби, стимулюючи процеси анаболізму;

в) препарати, що активують окислювально-відновлювальні реакції у тканинах (у тому числі і в імунокомпетентних органах);

г) мікроелементи і їх сполуки;

д) медикаментозні засоби, що поліпшують обмін речовин у нервовій системі з непрямим впливом на систему імунітету (препарати амінокислот для стимуляції білкового обміну і енергетичних процесів у тканинах мозку, підвищення їх дихальної активності, ноотропні засоби для формування асоціативних зв'язків між клітинами головного мозку; препарати, що компенсують гіпоксію в ЦНС і поліпшують обмін ліпідів, наприклад, пангамат кальцію.

Клінічними показаннями у таких випадках можуть бути:

1. Рецидивування запальних захворювань з ризиком розвитку хронічних форм і формуванням хронічного осередку інфекції.

2. Схильність до генералізованого гнійно-септичного захворювання (за клінічними даними).

3. Наявність побічних незвичайних або псевдоалергічних реакцій на традиційні препарати.

4. Тривала астено-вегетативна дисфункція нервової системи, зміни у периферичній крові типу нейтропенії, лейкопенії, тромбоцитопенії, лімфоцитопенії тощо.

Для профілактики розвитку хронічного захворювання рекомендується наступне профілактичне лікування з елементами імунореабілітації:

1. На фоні затихання гострої фази запалення призначаються ін'єкції екстракту алое підшкірно, дітям дошкільного віку по 0,3 - 0,5 мл, дорослим по 1 мл, курсом 15 - 20 введень через добу.

2. Внутрішньовенне введення тіосульфату натрію (можна і всередину, але клінічний ефект при цьому декілька слабкіше) з метою м'якої десенсибілізації, дезинтоксикації і протизапальної дії. Клінічні ефекти опосередковують нівеляцією сірчистими сполуками надлишку медіаторів підвищеної чутливості негайного і сповільненого типів, які в сукупності обумовлюють морфологічний еквівалент хронічного процесу. При призначенні всередину використовується 10% розчин тіосульфату натрію залежно від віку по 1 чайній, десертній або столовій ложці 3 рази на день; при внутрішньовенному способі застосовується 30% розчин по 1 - 1,5 мл до 5 років; по 2 - 3 мл дітям старше 5 років, дорослим по 5 мл, 1 раз на добу, курс лікування складає зазвичай 10 - 14 діб.

3. Гліцерофосфат кальцію (стимуляція анаболізму в тканинах імункомпетентних органів) всередину на 5 - 7 діб.

При тенденції інфекційного процесу до генералізації (основні клінічні ознаки: загальна біологічна ареактивність, астенизація, тривале порушення у системі мікроциркуляції, лейкоцитоз з нейтрофіліозом за відсутності локалізованого гнійного вогнища або, навпаки, лейкопенія при маніфестному гнійно-запальному процесі, невідповідність температурної реакції клінічним проявам, особливо на фоні перинатального ураження головного мозку) рекомендується:

1. При лейкопенічній реакції крові слід починати профілактику вторинного імунodefіциту з плазмолу підшкірно дітям дошкільного віку по 0,2 - 0,3 мл, дорослим по 1 мл розчину 1 раз на добу, протягом 10 - 14 діб. При лейкоцитозі слід почати з дибазолу в ін'єкціях, курсом до 2 тижнів у віковому терапевтичному дозуванні.

2. Паралельно призначається курс вітаміну Р (у формі "аскорутину") всередину, але краще, у формі "урутину" – в ін'єкціях по 0,2 - 0,3 мл дітям раннього віку, по 0,3 - 0,4 мл – дошкільникам, дорослим по 1 мл підшкірно 1 раз на добу, протягом 20 - 30 діб. Вітамін Р стимулює функціональну активність імункомпетентних клітин, що пояснюється, ймовірно, його активуючою дією на окислювально-відновні процеси у тканинах.

3. Для поповнення бактерицидних чинників наступним призначенням може бути лісобакт (лізоцим, попередня біологічна проба на переносимість обов'язкова). Лізоцим призначається в ін'єкціях або всередину курсом на 7 - 10 діб один раз на добу, а також ехінацея.

4. Закінчити профілактичну схему рекомендується призначенням УВЧ-терапії на ділянку сонячного сплетіння, курсом з 5 сеансів, можна чергувати з ультразвуковою дією на зону проекції надниркових залоз.

За наявності незвичайних реакцій на лікарські препарати, які стимулюють явища непереносимості, рекомендується застосувати комплекс засобів, які стабілізують клітинні мембрани, що сприяє адаптації рецепторного апарату клітин імунної системи:

1. Вітамін Е парентерально у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій курсом до 7 - 10 діб.

2. Ентерально призначається окис цинку для стимуляції хемотаксису поліморфноядерних лейкоцитів і моноцитів, а також для стабілізації мембран цих клітин. Окис цинку призначається у дозі добової потреби від 4 - 6 мг у дітей грудного віку до 10 - 20 мг у старших дітей і дорослих у 2 прийоми.

3. Паралельно – ультразвукова дія на зону проекції надниркових залоз щодня, курсом №5.

ВІЛ ІНФЕКЦІЯ: ІМУНОПАТОГЕНЕЗ, ІМУНОДІАГНОСТИКА, ІМУНОКОРЕКЦІЯ

ВІЛ інфекція. Імунопатогенез

ВІЛ-інфекція - хвороба, що викликається ретровірусом, уражує клітини імунної, нервової та інших систем і органів людини. Для неї характерний тривалий хронічний прогресуючий перебіг, що завершується розвитком СНІДу і супроводжуваних його опортуністичних захворювань.

Етіологія. ВІЛ відноситься до підродини лентівірусів сімейства ретровірусів. Відомо два типи вірусу: ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Обидва типи вірусу мають схожу структуру. В той же час вони мають відмінності - по молекулярній масі білків і деяким додатковим генам.

Епідеміологія. З моменту опису перших випадків ВІЛ та СНІД й ідентифікації вірусу на початку 80-х років XX сторіччя захворювання придбало характер пандемії. За оцінками UNAIDS в 2008 р. у світі налічувалося більше 40 млн ВІЛ-інфікованих. Вперше ВІЛ-інфекція на Україні була зареєстрована в 1987 р. До 1994 р. у країні відзначалися низькі темпи розвитку епідемії, домінував гетеросексуальний шлях поширення інфекції. За період з 1987 р. по 1994 р. було зареєстровано 183 ВІЛ-інфікованих громадян України. З 1995 р. по 1997 р. відбулося лавиноподібне поширення ВІЛ-інфекції серед споживачів ін'єкційних наркотиків в усіх областях України.

Морфологія збудника. Особливістю ретровірусів є наявність зворотної транскриптази (РНК-залежна ДНК-полімераза або ревертаза) у складі генома. У зв'язку з наявністю ферменту сімейство і отримало свою назву (від англ. retro - назад).

Повна вірусна частинка має сферичну форму діаметром 100-120 нм. Віріон складається з *серцевини (ядро, нуклеокапсид)*, *оточеною зовнішньою мембраною (суперкапсид)*, і *матриксу (основний вміст)*. Ядро включає геном, внутрішні білки р7 і р9 і ферменти - зворотну транскриптазу і ендонуклеазу.

Нуклеокапсид має циліндрову або конічну форму і утворений білками р18 і р24. Геном утворюють дві нитки РНК, зв'язані білками р6 і р7. Білок р17 створює прошарок (матрикс) між ядром і зовнішньою оболонкою.

Зовнішня мембрана, або суперкапсид складається з двошарової ліпідної оболонки, пронизаної 72 глікопротеїновими шпильками. У складі кожної шпильки - 3 пари глікопротеїнів gp41 і gp120. Глікопротеїни gp 120

локалізовані у виступаючій частині шпильки і взаємодіють з молекулами CD4 на мембранах клітин.

Основні механізми взаємодії ВІЛ і кліток-мішеней. Життєвий цикл ВІЛ (період від зараження клітки-мішені до утворення інфекційного вірусного потомства) можна розділити на наступні етапи:

- приєднання вірусу до рецепторів клітини: білок gp120 ВІЛ взаємодіє з CD4-рецептором і CCK5/CXCR4-корекцептором;
- зміна конформації поверхневих білків ВІЛ і злиття мембран;
- «роздягання вірусу»: вірусна РНК звільняється від білків капсиду і нуклеокапсиду;
- зворотна транскрипція вірусною РНК за участю ферменту ВІЛ-зворотної транскриптази: утворюється ДНК двохланцюгова - копія вірусного генома;
- міграція (транслокація) ДНК в ядро клітини;
- інтеграція ДНК в хромосомну ДНК клітини за участю ферменту ВІЛ-інтегрази; інтегрована ДНК отримує назву провірусної ДНК;
- транскрипція провірусної ДНК за участю клітинного ферменту РНК-полімерази;
- транспорт мРНК ВІЛ з ядра в цитоплазму;
- синтез вірусних білків за участю клітинних ферментів;
- транспорт вірусних білків до місця збірки, упаковка і збірка нових віріонів;
- відбрунькування і дозрівання вірусних частинок за участю ферменту ВІЛ-протеази.

Клітини-мішені. ВІЛ має тропність до певних типів клітин, що обумовлене наявністю на поверхні клітин-мішеней рецептора для даного вірусу. Рецепторну функцію можуть виконувати різні структури (ліганди), вуглеводні компоненти білків і ліпідів.

Рецептори, незалежно від біохімічної будови, мають загальну структурну характеристику: складаються з трьох ділянок: позаклітинної, внутрішньо-мембранної і зануреної в цитоплазму.

У 1984 р. стало відомо, що молекула CD4 є головним і необхідним рецептором для ВІЛ-1 і ВІЛ-2. CD4 - це глікопротеїд за своєю будовою, що має гомології з певними ділянками імуноглобулінів. Аналогічні гомології має і білок вірусу gp120, що і визначає його тропність. Рецептори CD4 на своїй поверхні містять наступні клітини: CD4+-лімфоцити, CD8+-лімфоцити, дендритні клітини, моноцити, еозинофіли, мегакаріоцити, нейрони, мікроглії, сперматозоїди.

Хемокіни і їх роль в патогенезі ВІЛ-інфекції. Зовнішня клітинна мембрана може мати декілька рецепторів для різних типів вірусу, але саме конкретний вірус взаємодіє з певним рецептором.

Експериментальним шляхом встановлено, що одних CD4-рецепторів для проникнення вірусу в клітину недостатньо. Був зроблений висновок про існування додаткових рецепторів - *корецепторів*.

В 1996 р. опубліковані дані, згідно яким люди, що не мають рецептора CCR5 на моноцитах, можуть бути несприйнятливими до ВІЛ-інфекції, оскільки саме цей рецептор спільно з CD4 визначає здатність ВІЛ прикріплюватися до клітин людини, а потім проникати в них з подальшим їх руйнуванням і розвитком синдрому імунodefіциту. Рецептор CCR5 є природним лігандом хемокіна.

Хемокіни - це низькомолекулярні молекули, які продукуються в основному клітинами запалення (лімфоцити, макрофаги, гранулоцити і еозинофіли) у відповідь на стимуляцію антигенами, мітогенами та іншими активаторами. Вони забезпечують направлений рух клітин, що мають хемокінові рецептори. Цей феномен називається хемоатракцією.

З біологічної точки зору, хемокіни є білками, що мають у складі 68-120 амінокислот. Залежно від порядку цистеїнових послідовностей хемокіни діляться на C-X-C (α -хемокіни), C-C (β -хемокіни) і C-хемокіни. Хемокіни гомологічні по структурі між собою і можуть зв'язуватися з одними і тими ж рецепторами.

У таблиці 78 приведені рецептори, їх ліганди і клітини, що несуть рецептори (по C.R. Machery).

Таблиця 78

Рецептори, їх ліганди і клітини, що несуть рецептори

Назва рецептору	Хемокіни-ліганди	Клітки, експресуючі рецептори
CCR1	MIP-1 α , RANTES, MCP-2,3	Моноцити, Т-лімфоцити
CCR2 α , β	MCP-1,2,3,4	Моноцити, Т-лімфоцити, базофіли
CCR 3	Eotaxin, RANTES, MCP-2,3,4	Базофіли, еозинофіли
CCR 4	RANTES, MIP-1 α	Базофіли, Т-лімфоцити
CCR 5	RANTES, MIP-1 α і β	Моноцити, Т-хелпери 1 типу
CXCR 1	IL-8	Нейтрофіли, натуральні кілери (NK)
CXCR2	IL-8, GRO- α , NAP-2, ENA-78	Нейтрофіли, NK
CXCR 3	IP-10, Mig	Активовані Т-лімфоцити
CXCR 4	SDF-1	Багато типів клітин

Примітка: MIP - макрофагальний білок запалення; MCP - макрофагальний хемоатрактний білок; Eotaxin - хемоатрактант для еозинофілів; GRO - білок, що активує нейтрофіли, чинник зростання меланоми; NAP - білок, що атрактує нейтрофіли; ENA - епітеліальний білок, що активує нейтрофіли; IP-10 - білок, що індукуює продукцію інтерферону- γ (ІФН- γ); Mig - індуктор ІФН- γ ; SDF - стромальний атрактуючий чинник.

Хемокінний рецептор CXCR4 забезпечує проникнення ВІЛ, тропного до Т-клітин, CCR2 - до макрофагів, CCR3 - до еозинофілів, CCR5 - до Т-хелперів 1 типу. Еотаксин перериває зв'язок вірусу з рецептором CCR3, що указує на важливішу роль останнього в патогенезі ВІЛ-інфекції. Природні ліганди (MIP-1 (α , β) і RANTES блокують макрофаготропну ВІЛ-інфекцію, але не інфекцію, викликану вірусами, тропними до Т-клітин.

У природних умовах тільки CCR5 і CXCR4 рецептори здатні розпізнавати ВІЛ-1. В зв'язку з цим важливо відзначити, що генетичний дефект, пов'язаний з відсутністю CCR5, майже повністю виключає можливість зараження ВІЛ-1.

Імунопатогенез. Дендритні клітини, (клітини Лангерганса, спеціалізовані клітини шкіри і слизових оболонок) одними з перших стикаються з ВІЛ в слизових оболонках і, згідно своєму призначенню, захоплюють, переробляють і переносять його на свою поверхню. Після цього вони мігрують у лімфоїдну тканину, де представляють антиген Т-лімфоцитам, внаслідок чого відбувається активація останніх.

Оболонковий білок gp120 ВІЛ-1 зв'язується з CD4, а також хемокінними рецепторами, і починається складний біологічний процес взаємодії вірусу з клітиною, що закінчується синтезом нового покоління віріонів.

Вірус і клітина-мішень зближуються, після чого вірус розпізнає специфічні для нього рецептори. Обов'язковою умовою є наявність двох рецепторів, причому вони повинні бути розташовані достатньо близько один від іншого.

CD4-зв'язуюча ділянка оболонкового білка gp120 з'єднується з CD4-рецептором клітини-мішені. Цей крок негайно приводить до конформаційних змін, а окремі ділянки білків міняють своє розташування одна відносно іншої. В результаті відкривається і стає доступна для взаємодії друга ділянка gp120, призначена для пов'язання з корецептором CCR 5.

На наступному етапі відбувається взаємодія CCR5 з CCR5-зв'язуючою ділянкою gp120. Після завершення цього процесу починаються конформаційні зміни gp41. Позамембранна частина gp41 включає дві б-спіралі: HR 1 і HR 2, які по черзі починають «закручуватися». В результаті молекула gp41 сильно коротшає, зближуючи вірусну і клітинну мембрани. Конформаційні зміни супроводжуються вивільненням енергії, яка ініціює змішування ліпідних шарів. В процесі злиття беруть участь 4-6 молекул CCR5, багато молекул CD4 і 3-6 Env-тримерів.

Після злиття вірусна мембрана втрачає білки gp41 і gp120. РНК вірусу в оточенні нуклеокапсидних і капсидних білків потрапляє в клітину, і віріон «приступає» до процесу «роздягання». В результаті ослаблення

міжмолекулярних зв'язків оболонки вірусу руйнуються. Під дією ферменту МАР-кінази відбувається фосфорилювання матричного білку.

Після «роздягання» вміст капсиду, і перш за все РНК, поступає в цитоплазму клітки, і починається зворотна транскрипція вірусної РНК за участю ферменту зворотної транскриптази.

У цитоплазмі інформація з вірусної РНК за допомогою зворотної транскриптази (ревертази) переписується на ДНК.

Провірусна ДНК, сформована в цитоплазмі, транспортується в ядро клітини у складі нуклеопротейнового комплексу. Ядерна ДНК захищена двохшаровою мембраною. Вона є бар'єром для більшості ретровірусів. Під час мітозу мембрана розчиняється і ядро стає доступним для проникнення вірусного генетичного матеріалу.

Відмінністю ВІЛ-1 є його здатність транспортувати свою ДНК через інтактну ядерну мембрану. Це дозволяє вірусу заражати клітини, що не діляться, макрофаги і мікрогліальні клітини.

На наступному етапі провірусна ДНК вбудовується в хромосомний апарат клітини. Фермент інтеграза на трьох кінцях молекули провіруса видаляє по два нуклеотиди, а також надрізає хромосомну ДНК. Клітинні ферменти репарації ДНК «прибирають» зайві нуклеотиди на п'яти кінцях провіруса, добудовують «пропущені частки» і за допомогою інтегрази зшивають кінці провірусної і хромосомної ДНК. Після вбудовування провірусна ДНК служить матрицею для транскрипції.

Транскрипція. Фермент РНК-полімераза, використовуючи провірусну ДНК як матрицю, синтезує матричну вірусну РНК (мРНК). Знов утворена мРНК ВІЛ-1 транспортується з ядра в цитоплазму. Перед цим вона повинна пройти в ядрі процес дозрівання, або процесингу. Остаточне формування мРНК відбувається після приєднання послідовності з аденозинтрифосфатів.

Дозріла мРНК експортується в цитоплазму клітини, де виконує дві функції: служить матрицею для трансляції (синтезу білків) і вбудовується в нові вірусні частинки як геном РНК.

Вірусні білки в процесі трансляції синтезуються точно так, як і клітинні білки.

Збірка нових вірусних частинок відбувається поблизу плазматичної мембрани, після цього вони відокремлюються від клітинної поверхні.

В- і Т-лімфоцити - головні ефекторні клітини антиген-специфічної імунної відповіді. Їх функція залежить від дендритних клітин. Розпізнавання антигену Т-лімфоцитами можливо тільки після попередньої переробки і представлення пептидних фрагментів антигену дендритними клітинами.

З цієї миті запускається каскад імунопатологічних реакцій, що характеризуються порушенням роботи імунної системи, яке супроводжується розвитком клінічних симптомів.

Вірусна інфекція надає хронічну збудливу і стимулюючу дію на імунну систему. Ураження імунної системи носять кількісний і якісний характер: кількісні полягають в зміні чисельності клітин, якісні - в порушенні функції клітинних субпопуляцій.

Механізми зменшення кількості Т-лімфоцитів. Ключовим чинником в патогенезі ВІЛ-інфекції є зменшення популяції CD4+-лімфоцитів. Зникнення лімфоцитів CD4 з кровотоку має складний механізм і передбачає загибель клітин, недостатнє вироблення нових і перерозподіл наявних лімфоцитів в лімфоїдні тканини. Механізми знищення, які можна пов'язати з інфікованими Т-клітинами CD4+, називають прямими, а способи знищення неінфікованих Т-хелперів об'єднують поняттям «Непрямі механізми».

Тільки 1% Т-клітин гине, будучи інфікованими ВІЛ-1, останні 99% - за іншими причинами. Однією з причин можна назвати пошкодження мембрани клітини, що відбувається при відокремленні вірусних частинок.

У міру розмноження вірусу в цитоплазмі відбувається накопичення вірусних білків і нуклеїнових кислот. Знов утворений вірус живе за рахунок клітини і використовує для власного розвитку всі її ресурси. Підсумком цього стає прискорене виснаження запасів живильних речовин і енергоресурсів клітини.

Взаємодія gp120 ВІЛ-1 з мембраною CD4+-лімфоцитів приводить до програмованої клітинної загибелі - апоптозу зрілих CD4+-лімфоцитів або CD34+-гемопоетичних клітин-попередників навіть без інфікування їх вірусом.

Т-супресори, NK-клітини розчиняють інфіковані CD4+-лімфоцити, а разом з ними і вірус; цей прямий шлях називають ще цитотоксичним.

ВІЛ-інфіковані клітини в результаті злиття мембран утворюють групи (кількість клітин в них доходить до 500), що отримали назву синцитія. На поверхні клітин визначається молекула білка Env, який має спорідненість до CD4-рецептору і формує «містки» між сусідніми лімфоцитами. За зближенням клітин слідує їх злиття. Клітини, що потрапляють в таку мережу, стають досяжними для вірусу, а також втрачають свою функціональну активність і можуть знищуватися організмом.

Час напівжиття ВІЛ-1 - час, який потрібний 50% віріонів, щоб проникнути у клітини, розмножитися і заразити нову мішень, - за оцінками різних дослідників, він складає від півгодини до 1-2 днів. Це озна-

чає, що в організмі інфікованої людини щодня утворюються від 2000 до 20000 млн нових вірусних частинок.

Більше 99% вірусних частинок продукують CD4+-лімфоцити (близько $2,6 \times 10^9$ клітин щодня), решта частина припадає на макрофаги. Інфіковані Т-клітини живуть не більше 3 днів, а значить, мільярди нових CD4+-лімфоцитів повинні заповнювати нестачу приблизно з такою ж швидкістю. Близько 2% цих клітин потрапляє в кров, а останні населяють собою лімфовузли та інші тканини. Це відбувається протягом тривалого часу, поки імунна система в змозі підтримувати відносну рівновагу між руйнуванням і синтезом інфікованих клітин (тривалість складає в середньому 11 років). При природному перебігу ВІЛ-інфекції кількість лімфоцитів CD4+ поступово знижується, тоді як концентрація ВІЛ в крові - збільшується. На певному етапі імунна система вже не в змозі самотійно поновлювати свої клітини, що приводить до розмноження вірусу і розвитку імунодефіциту.

Кількісні зміни в роботі клітинної ланки імунітету неминуче супроводжуються порушеннями якісного характеру - зниженням функціональної активності Т-лімфоцитів.

Клітинна імунна відповідь. В залежності від цитокінів, що секретиуються, Т-хелпери діляться на два типи. Т-хелпери 1 типу виробляють в основному інтерлейкін 2 (IL-2) та інтерферон- α . Ці цитокіни підтримують ефекторні функції імунної системи (цитотоксичних Т-лімфоцитів, НК-лімфоцитів, макрофагів). Т-хелпери 2 типу виробляють переважно IL-4, IL-5, IL-6 і IL-10, які активують гуморальну відповідь. Т-лімфоцити втрачають здатність продукувати Т-клітинний ростовий чинник - IL-2, внаслідок цього порушується диференціювання Т-клітин в різні функціональні субпопуляції - CD4 і CD8, а також активність НК-клітин.

IL-6 відіграє головну роль в термінальному В-клітинному диференціюванні в імуноглобулін-секретуючі клітини. Оболонковий білок вірусу діє безпосередньо на CD4 клони Т-клітин, індукуючи синтез IL-6 і збільшуючи його продукцію. Зменшення субпопуляції Т-хелперів 1 типу супроводжується зниженням вироблення α - і γ -інтерферону. У свою чергу, функціональна активність НК-лімфоцитів знаходиться під безпосереднім впливом таких цитокінів, як IL-2 і γ -інтерферон.

В процесі розвитку ВІЛ-інфекції не тільки уражуються лімфоцити з CD4+-фенотипом, але і порушується функція лімфоцитів з CD8+-фенотипом, тобто Т-супресорів. Білок вірусу p15 надає супресивну дію на продукцію Т-клітинами IL-2 і γ -інтерферону.

З IL-2 та іншими цитокінами тісно пов'язана функція цитотоксичних

Т-лімфоцитів, відповідальних за протівірусний і протипухлинний захист організму.

Гуморальна імунна відповідь. ВІЛ впливає на функціональну активність В-лімфоцитів, збільшуючи синтез імуноглобулінів і особливо продукцію IgG. Більшість антитіл, не зважаючи на присутність вірусу, є неспецифічними (лише близько 5% від усіх імуноглобулінів - специфічні) і їх виробляється значно більше, чим нормальними В-клітинами. Така гіперпродукція імуноглобулінів наростає в процесі розвитку інфекції.

Моноцити і макрофаги. Тканинні макрофаги у ВІЛ-інфікованих часто містять вірус, і оскільки вони не гинуть від його дії, вони можуть виступати джерелом даного вірусу в організмі. У макрофагів знижується хемотаксис, продукція активних форм кисню, антибактеріальна токсичність.

Таким чином, ураження імунної системи при ВІЛ-інфекції носить системний характер, проявляючись глибокою супресією Т- і В-ланок клітинного імунітету. Разом з ураженням Т-лімфоцитів у хворих ВІЛ-інфекцією відмічається поліклональна активація В-лімфоцитів із збільшенням синтезу імуноглобулінів всіх класів, особливо IgG і IgA, і подальшим виснаженням цього відділу імунної системи. Порушення регуляції імунних процесів виявляється також підвищенням рівня α -інтерферону, $\alpha 2$ -макроглобуліну, зниженням рівня IL-2.

У результаті порушення функції імунної системи, при зниженні числа Т-лімфоцитів (CD4+) до 400 і менше клітин в 1 мкл крові, виникають умови для неконтрольованої реплікації ВІЛ із значним підвищенням кількості віріонів в різних середовищах організму. Внаслідок ураження багатьох ланцюгів імунної системи людина, заражена ВІЛ, стає беззахисною перед збудниками різних інфекцій. Порушення імунного статусу клінічно проявляється інфекційними, алергічними, автоімунними та лімфопроліферативними синдромами, синдромом імунологічної недостатності. Все це характеризує клініку ВІЛ-інфекції.

Клінічна картина. Наслідком впливу вірусу є наростаюче пригнічення функції імунної системи з подальшим розвитком опортуністичних інфекцій (вірусної, бактерійної, грибової, протозойної етіології). У своєму перебігу ВІЛ-інфекція проходить декілька стадій, які мають особливості клінічних проявів і достатньо чіткі лабораторні критерії.

Інкубаційний період може складати від 3-х тижнів до 3-х місяців, а в деяких випадках від 2 до 5 років і більше з моменту зараження.

Стадія гострого захворювання характеризується розвитком «мононуклеозного» симптомокомплексу. При цьому відмічаються підвищення температури до 38-38,5 $^{\circ}$ C, явища інтоксикації, фарингіт, лімфоаденопатія,

збільшення печінки і селезінки, проноси (більше 1-го тижня), дрібні не сверблячі висипання на шкірі (що зберігаються від 1-2 тижнів до 1-2 місяців). Можливі менінгіальні явища.

У крові реєструються транзиторне зниження рівня CD4+-лімфоцитів і зростання числа CD8+-лімфоцитів.

Тривалість цієї стадії складає 2-3 тижні, після чого захворювання переходить в одну з двох інших стадій - безсимптомну інфекцію або персистуючу генералізовану лімфоаденопатію (ПГЛА). Можливі рецидиви клінічних проявів гострої стадії.

Стадія безсимптомного носійства реєструється в половини хворих і може розтягуватися на 3-6 років. У цей період хворий скарж не пред'являє, клінічні прояви хвороби відсутні. У крові хворих визначаються антитіла до антигенів ВІЛ. Протягом всього цього часу людина є вірусно-носієм і може бути джерелом зараження.

Стадія персистуючої генералізованої лімфоаденопатії. У цій стадії захворювання відмічається збільшення шийних, надключичних, пахових, ліктьових, пахових лімфовузлів. Залози досягають 1-3 см в діаметрі (рідше до 4-5 см), частіше м'які, але можуть бути і щільними, болючі при пальпації, рухомі, не спаяні з оточуючими тканинами і між собою.

Стадія відповідає напрузі В-клітинної ланки імунітету і характеризується накопиченням антитіл до ВІЛ, а також до всіх антигенів мікроорганізмів, з якими ВІЛ-інфікований коли-небудь зустрічався. Спостерігається поступове зниження рівня CD4+-лімфоцитів.

СНІД-асоційований комплекс окрім збільшення лімфовузлів характеризується тривалими підйомами температури до 38-39°C, пітливістю, особливо в нічний час, яка може спостерігатися і без підвищення температури, тривалою діареєю, прогресуючою втратою маси тіла, слабкістю, нездужанням, відсутністю апетиту. Спостерігається спленомегалія, з'являються неврологічні порушення, які приводять до втрати пам'яті і периферичної нейропатії.

Лабораторними ознаками СНІД-асоційованого комплексу є: зменшення рівня CD4+-лімфоцитів; зниження співвідношення Т-хелпери/Т-супресори; анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, лімфопенія; підвищення рівня IgA і IgG; підвищення рівня ЦІК; алергія шкіри в реакції гіперчутливості уповільненого типу.

Для постановки діагнозу достатньо два з приведених лабораторних ознак.

СНІД приводить до повної неспроможності імунної відповіді, наслідком чого є важкі опортуністичні інфекції і агресивні бластоматозні процеси. Клінічна картина залежить від характеру і локалізації асоційованих

захворювань. Ці захворювання називаються СНІД-маркерні (індикаторні).

Перша група - захворювання, які властиві тільки важкому імунodefіциту (рівень CD4+ нижче 200). Клінічний діагноз ставиться навіть за відсутності анти-ВІЛ-антитіл або ВІЛ-антигенів.

Друга група - захворювання, які можуть розвиватися як на фоні важкого імунodefіциту, так і у ряді випадків без нього. Тому в цих випадках необхідне лабораторне підтвердження діагнозу.

Перша група:

- кандидоз стравоходу, трахеї, бронхів;
- позалегеновий криптококоз;
- криптоспоридіоз з діареєю більше 1 міс.;
- цитомегаловірусні ураження різних органів, крім печінки, селезінки або лімфатичних вузлів, у хворого старше за 1 міс.;
- інфекція, обумовлена вірусом простого герпесу, виявляється виразками на шкірі та слизових оболонках, які персистують більше 1 міс., а також бронхітом, пневмонією або езофагітом будь-якої тривалості, що вражає хворого у віці старше 1 міс.;
- генералізована саркома Капоши в хворих молодше 60 років;
- лімфома головного мозку (первинна) в хворих молодше 60 років;
- лімфоцитарна інтерстиціальна пневмонія і/або легенева лімфоїдна дисплазія в дітей у віці до 12 років;
- дисемінована інфекція, викликана атиповими мікобактеріями (мікобактерії комплексу *M. avium-intracellulare*) з позалегеновою локалізацією або локалізацією (додатково до легенів) в шкірі, шийних лімфатичних вузлах, лімфатичних вузлах коріння легенів;
- пневмоцистна пневмонія;
- прогресуюча багатоосередкова лейкоенцефалопатія;
- токсоплазмоз головного мозку в хворого старше за 1 міс.

Як приклад імунної недостатності по Т-клітинному типу, що є результатом ВІЛ-інфікування, приводимо історію хвороби хворого К., 31 років, що поступив у терапевтичне відділення з діагнозом: позалікарняна правостороння середньодолева пневмонія, 3 клінічна група. ЛН І ст. В анамнезі – у хворого на протязі останніх 3 міс. спостерігалось немотивоване підвищення температури тіла до 37,4оС – 38,1оС, послаблення стулу, нічне потіння, прогресуюча слабкість, зменшення маси тіла на 10 кг. (табл. 79).

Імунограма: низький вміст гемоглобіну, еритроцитів, висока ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз зі зміщенням у формулі крові вліво, базофілія, значно виражена лімфопенія, ендотоксикоз 3 ст. Підвищений вміст комплементу (СН50) і поглинальної активності нейтрофілів (ФІ, ФЧ) з недостатнім функціональним резервом окислювально-відновного потенціалу (НСТрез). Високий вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та імуноглобулінів усіх досліджуваних класів.

Висновок: анемія, глибока кількісна та функціональна Т-клітинна недостатність на фоні лімфопенії, ознаки активації нейтрофільної ланки та вираженої ендогенної інтоксикації, підвищений вміст БОФ. Виключити СНІД-асоційований комплекс.

Для підтвердження діагнозу хворого був виконаний імуноферментний аналіз - виявлені антитіла до ВІЛ 1 типу та імуноблотінг - підтверджена наявність у хворого інфікування ВІЛ 1 типу. При бакпосіві мокроти виявлені *Coccidioides immitis*.

Для подальшого спостереження та лікування хворий був направлений у центр СНІД.

Таблиця 79

Імунограма при СНІД-асоційованому комплексі

Показник				Результат		Норма			Виражений анізоцитоз, анізохромія ТЗН=68%	
Гемоглобін				81		Ж – 115 – 145, М – 132 - 164 г/л				
Еритроцити				2,6		Ж - 3,7 – 4 ,7, М – 4,0 – 5,1х10 ¹² /л				
Тромбоцити				240		150 – 320х10 ⁹ /л				
ШОЕ				69		2 – 15 мм /год.				
Лейкоцити				10,4		4 – 9х10 ⁹ /л				
Нейтр. 43 – 71 % 2000- 6500	Мієло- цити	Мета- мієло- цити	Пал.\яд. 1 – 4 % 80-400	Сегм. \яд.	Еоз. 0,5 – 5% 80-370	Баз. 0 – 1% 20-80	Мон. 3 – 9% 90-720	Лімф. 25 – 37% 1600- 3000	БГЛ 1-5% 80-500	Плаз. 0 – 1% 20-80
91	3	1	8	79	2	2	3	2	0	0
9460	310	10	830	8220	210	210	310	210	0	0
Імунологічні показники				Резуль- тат	Норма (Од СІ)	Імунологічні показники			Резуль- тат	Норма (Од СІ)
Т- лімф. CD-3			%	45	50 – 80	Ig G			29,44	8,0-18,0 г\л
			Абс. число	980	1000-2200					
Т- хелп. CD-4			%	28	33-46	Ig M			2,5	0,2-2,0 г\л
			Абс. число	590	309-1571					
Т- супрес. CD-8			%	22	17-30	Ig A			3,68	0,3-3,0 г\л
			Абс. число	550	282-999					
ІРІ			CD–4/CD–8	1,07	1,4-2,0	ЦІК			161	30 – 50 Од. опт. щільн.
NK-клітини CD-16			%	19	12 – 23	Поглиняльна активність		ФЧ	86	60 – 80%
			Абс. число	400	72-543			ФІ	3,91	1,5 – 3,5
В-лімф. CD-22			%	25	17-31	НСТ -тест		спон.	7	до 10%
			Абс. число	533	109-532			Інд.	15	-
РБТЛ			спон.	2	до 10%	Комплемент		рез.	8	н16%
			інд.	28	50-70%			СН-50	69	30 – 60 гем. Од/мл

Друга група:

• бактерійні інфекції, поєднані або рецидивуючі в дітей до 13 років (більше 2 випадків за 2 роки спостереження): сепсис, пневмонія, менінгіт, ураження кісток або суглобів, абсцеси, обумовлені гемофільними паличками, стрептококами;

- кокцидіоїдомікоз дисемінований (позалегенова локалізація);
- ВІЛ-енцефалопатія (ВІЛ-деменція, СНІД-деменція);
- гістоплазмоз з діареєю, персистуючою більше 1 міс.;
- ізоспороз з діареєю, персистуючою більше 1 міс.;
- саркома Капоши в будь-якому віці;
- лімфома головного мозку (первинна) в осіб будь-якого віку;
- інші В-клітинні лімфоми (за винятком хвороби Ходжкіна) або лімфоми невідомого імунофенотипу:

- дрібноклітинні лімфоми (типу лімфоми Беркітта та ін.);
 - імунобластні саркоми (лімфоми імунобластні, крупноклітинні, дифузні гістіоцитарні, дифузні недиференційовані);

- мікобактеріоз дисемінований (не туберкульоз) з ураженням (крім легенів) шкіри, шийних або прикореневих лімфатичних вузлів;
- туберкульоз позалегеновий (з ураженням внутрішніх органів, крім легенів);
- сальмонельозна септицемія рецидивуюча;
- ВІЛ-дистрофія (виснаження, різке схуднення).

Класифікація СНІДу. Згідно класифікації (табл. 80), діагноз СНІДу встановлюється особам, що мають рівень CD4+-лімфоцитів нижче 200 в 1 мкл крові, навіть за відсутності СНІДС1-індикаторних хвороб.

Категорія А включає безсимптомних ВІЛ-серопозитивних осіб, осіб з периферичною генералізованою лімфаденопатією, а також гострою первинною ВІЛ-інфекцією.

Таблиця 80

Класифікація СНІДу

Рівень CD4+ Т-клітин в 1 мкл крові	Клінічні категорії		
	А - безсимптомна, гостра (первинна) ВІЛ-інфекція або ПГЛ	В - маніфестна, але не А і не С	С - СНІД-індикаторні стани
> 500/мкл	A1	B1	C1
200-400/мкл	A2	B2	C2
< 200/мкл	A3	B3	C3

Примітка: ПГЛ - периферична генералізована лімфаденопатія.

Категорія В включає різні синдроми, найважливіші з яких - бацилярний ангіоматоз, орофарингеальний кандидоз, рецидивуючий кандидозний вульвовагініт, що важко піддається терапії, цервікальна дисплазія, цервікальна карцинома, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, лістеріоз, периферична нейропатія.

Вторинні інфекції, що виявляються у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, і рівень CD4 Т-клітин в крові приведені в табл. 81 (Rich R. R., 2001).

Таблиця 81

Вторинні інфекції, що виявляються у пацієнтів
з ВІЛ-інфекцією

Рівень CD4 Т-клітин в 1 мкл крові	Етіологічний агент	Клінічні прояви
Незначне зниження	Вірус папіломи людини Вірус <i>Herpes simplex</i> Вірус <i>Herpes zoster</i> Віруси гепатита В Вірус гепатита С Вірус гепатита D <i>Rochalimaea henselae</i> <i>Encapsulated bacteria</i> <i>Candida spp.</i> <i>Coccidioides immitis</i>	Конділоми Рецидивуючі виразки Шкірні висипи Персистентна антигенемія Хронічний гепатит Хронічний гепатит Бацилярний ангіоматоз Синусити Стоматити, вагініти Пневмонія
Рівень CD4 Т-клітин в 1 мкл крові	Етіологічний агент	Клінічні прояви
< 500	Вірус Епштейн-Бар Вірус герпеса людини 8 Вірус папіломи людини <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Ротова волосатоклітинна лейкоплакія, лімфома Саркома Капоши, Цервікальна чи аноректальна дисплазія, Пневмонія
<200	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Cryptosporidia/microsporidia</i> <i>Isospora</i> <i>Encapsulated bacteria</i> <i>Shigella, Salmonella,</i> <i>Campylobacter</i> <i>Treponema Pallidum</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Пневмонія, дисемінована інфекція Енцефаліт, Хоріоїдит Гастроентерит, Діарея Пневмонія, синусит Дизентерія, бактеріємія Вторинний нейросифіліс Пневмонія, дисеміноване захворювання

Продовження таблиці

1	2	3
< 100	Вірус <i>Herpes simplex</i> Вірус <i>Herpes zoster</i> Цитомегаловірус <i>Candida spp.</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Penicillium mameffeii</i> <i>Mycobacterium avium intra-cellulare</i>	Езофагіт Шкірна дисемінація Ретиніт, коліт, нейропатія Езофагіт Менінгіт, пневмонія, дисемінація Дисеміноване захворювання Дисеміноване захворювання Дисеміноване захворювання

Лабораторна діагностика ВІЛ-інфекції і СНІДу

Лабораторна діагностика ґрунтується на виявленні маркерів вірусу й специфічних антитіл у біологічних рідинах.

Для постановки діагнозу використовуються наступні методики:

1. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – високочутливий метод виявлення вірусної РНК.

2. Гібридизаційний аналіз (ГА) – пошук певних нуклеїнових кислот і визначення їхньої кількості за показником зв'язування з ДНК-зондом.

3. Реакція імунофлюоресценції (РІФ) – виявлення антигенів у лейкоцитах крові. Метод специфічний, але низькочутливий.

4. Імуноферментний аналіз (ІФА) - високочутливий метод виявлення антитіл до ВІЛ у сироватці хворого або носія.

5. Імуноблотінг – підтверджувальний тест. Метод виявляє антитіла до одного або декількох оболонкових або серцевинних білків ВІЛ. Результат вважається позитивним, якщо виявлені антитіла до будь-яких двох із трьох основних антигенів ВІЛ - р24, гр 41 і гр 120 (або гр 160).

6. Проточна цитометрія дозволяє проводити визначення субпопуляцій лімфоцитів і виявляти фенотипічні маркери, що характеризують зміни функціонального стану клітин.

Визначення антитіл до ВІЛ 1-2 в крові. Антитіла до ВІЛ 1 і 2 в сироватці крові в нормі відсутні. Визначення антитіл до ВІЛ є основним методом лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції. В основі методу лежить ІФА (чутливість більше 99,5 %, специфічність більше 99,8 %). Антитіла до ВІЛ з'являються у 90-95 % інфікованих протягом 3 міс. після зараження, у 5-9 % - через 6 міс. і 0,5-1 % - в пізніші терміни. У стадії СНІДу кількість антитіл може знижуватися аж до повного зникнення.

При отриманні позитивної відповіді виявлення антитіл до ВІЛ, щоб уникнути псевдопозитивних результатів аналіз повинен бути повторений ще 1 або 2 рази, бажано з використанням діагностикуму іншої серії. Позитивним результатом вважається той, якщо з двох обидва або з трьох два аналізи виразно виявили антитіла.

Імуноблотінг на антитіла до вірусних білків ВІЛ в сироватці крові. Антитіла до вірусних білків ВІЛ в сироватці крові в нормі відсутні. Метод ІФА за визначенням антитіл до ВІЛ є скринінговим. При отриманні позитивного результату для підтвердження його специфічності використовується метод імуноблотінга Western-blot - зустрічна преципітація в гелі антитіл у сироватці крові хворого з різними вірусними білками, що розділяються по молекулярній масі за допомогою електрофорезу і нанесеними на нітроцелюлозу. Визначаються антитіла до вірусних білків gp41, gp120, gp160, p24, p18, p17 та ін. Виявлення антитіл до одного з глікопротеїнів - gp41, gp120, gp160 слід вважати позитивним результатом. У разі виявлення антитіл до інших білків вірусу результат вважається сумнівним і таку людину слід обстежувати ще двічі - через 3 і 6 міс. Відсутність антитіл до специфічних білків ВІЛ означає, що ІФА дав псевдопозитивний результат. Разом з тим в практичній роботі при оцінці результатів методу імуноблотінга необхідно керуватися інструкцією, що додається фірмою в додаток до набору для дослідження.

Антиген p24 в сироватці крові. Антиген p24 в сироватці крові в нормі відсутній. Антигеном p24 є білок стінки нуклеотиду ВІЛ. Стадія первинних проявів після інфікування ВІЛ є наслідком початку реплікативного процесу. Антиген p24 з'являється в крові через 2 тижні після інфікування і може бути виявлений методом ІФА в період від 2 до 8 тижнів. Через 2 міс. від початку інфікування антиген p24 зникає з крові. Надалі в клінічному перебігу ВІЛ-інфекції відмічається другий підйом вмісту в крові білка p24. Він припадає на період формування СНІДу. Існуючі тест-системи ІФА для детекції антигену p24 використовуються для раннього виявлення ВІЛ у донорів крові і дітей, визначення прогнозу перебігу СНІДу і контролю за терапією, що проводиться у цих хворих. Метод ІФА має високу аналітичну чутливість, що дозволяє виявляти антиген p24 при ВІЛ-1 в сироватці крові в концентраціях 5 - 10 пкг/мл і менше 0,5 нг/мл - при ВІЛ-2 і високу специфічність. Разом з тим слід зазначити, що рівень антигену p24 в крові схильний до індивідуальних варіацій, а це означає, що тільки 20 - 30 % пацієнтів можуть бути виявлені за допомогою даного дослідження в ранній період після інфікування.

Антитіла до антигену р24 класів IgM і IgG з'являються в крові, починаючи з 2-го тижня, досягають піку протягом 2 - 4 тижнів. і тримаються на такому рівні різний час: антитіла класу IgM протягом декількох місяців, зникаючи протягом року після інфікування, а антитіла IgG можуть зберігатися роками.

Алгоритм діагностики ВІЛ-інфекції приведений на рис. 9.

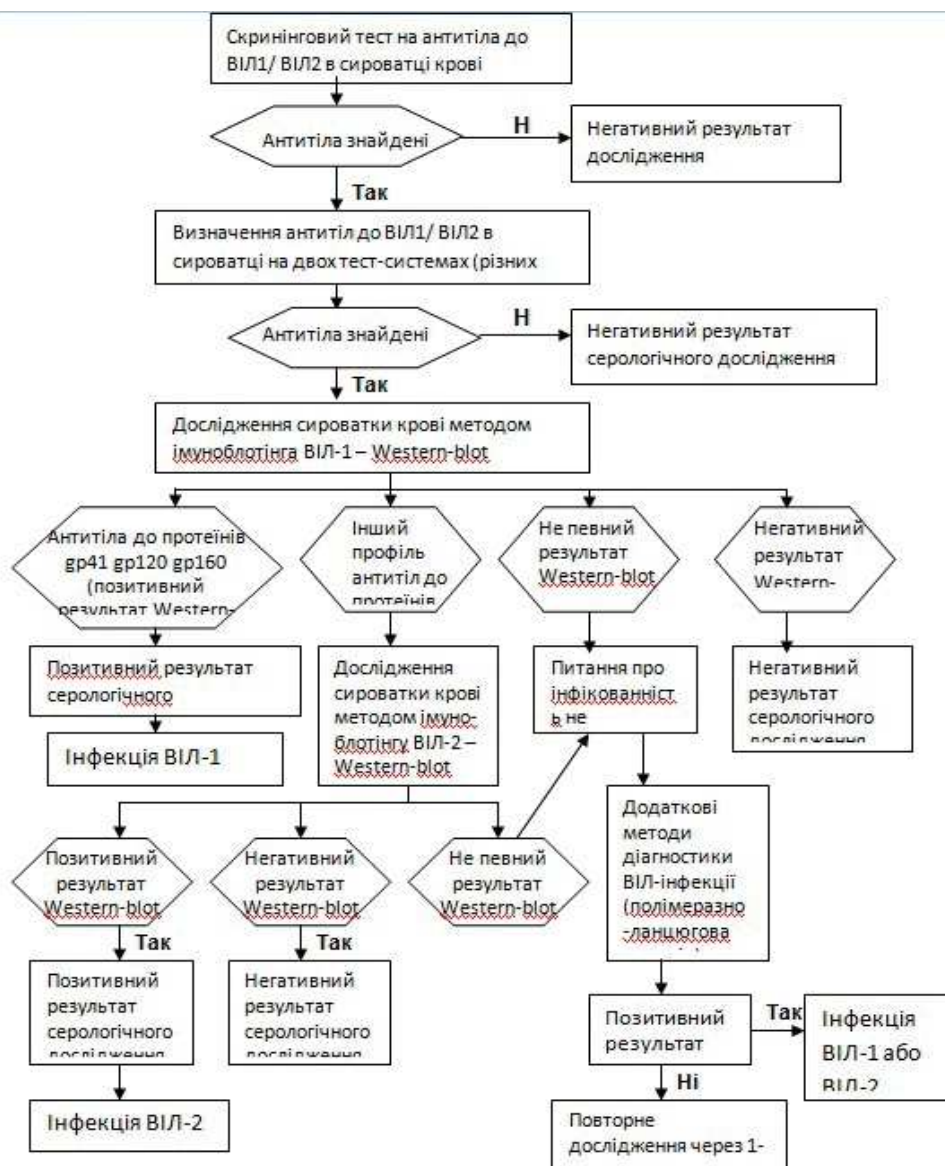


Рис. 9. Алгоритм діагностики ВІЛ-інфекції

Антиретровірусні хіміопрепарати

Основними принципами терапії хворих на ВІЛ-інфекцію є наступні:

1. Своєчасність початку етіотропної терапії.
2. Індивідуальний підбір препаратів.
3. Комбінована терапія в адекватних дозах високоактивними антиретровірусними препаратами, що придушують реплікацію ВІЛ до її максимального зниження.
4. Одночасне призначення декількох високоактивних антиретровірусних препаратів, до яких немає перехресної стійкості.
5. ВІЛ-інфікованим жінкам варто призначати оптимальну антиретровірусну терапію навіть під час вагітності.
6. Рання діагностика й своєчасне лікування вторинних захворювань.

Антиретровірусні препарати (АРВП) застосовують для терапії і профілактики ВІЛ-інфекції. Існує 3 класи АРВП: 1) нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ; 2) нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ; 3) інгібітори протеази ВІЛ.

Загальні показання до застосування АРВП:

1. Лікування інфекції, викликані ВІЛ-1 і ВІЛ-2 (зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, зальцитабін, ламівудин, абакавір).
2. Профілактика перинатальної ВІЛ-інфекції (зидовудин, фосфазид).
3. Хіміопрофілактика ВІЛ-інфекції у новонародженого (зидовудин).
4. Хіміопрофілактика парентерального зараження ВІЛ (зидовудин, фосфазид, ставудин, диданозин, ламівудин, абакавір).

Призначений препарат не виліковує від СНІДу і не попереджає зараження ВІЛ, проте сприяє зменшенню розмноження вірусу і захищає імунну систему від пошкодження. Це приводить до повільнішого розвитку проявів, характерних для СНІДу і ВІЛ-інфекції. Необхідно дотримувати режим лікування, не пропускати дозу і приймати її через рівні проміжки часу, своєчасно звертатися до лікаря для проведення аналізів крові. У разі пропуску дози прийняти її потрібно найскоріше; не приймати, якщо майже наступив час прийому наступної дози; не подвоювати дозу. Повідомляти лікаря про всі нові симптоми.

Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ) ВІЛ.

До даного класу АРВП відносять: аналоги тимідину (зидовудин, ставудин), аналог аденіну (диданозин), аналоги цитидину (зальцитабін, ламівудин) і аналог гуаніну (абакавір).

Механізм дії. В основі структури всіх НІЗТ лежить один з аналогів природного нуклеозиду (тимідин, аденін, цитидин або гуанін), що обумовлює загальну властивість метаболітів кожного з препаратів блокувати зворотню транскриптазу ВІЛ і вибірково інгібувати реплікацію вірусної ДНК. Під дією відповідних ферментів препарати метаболізуються з утворенням трифосфатів, які і проявляють фармакологічну активність. Здатність препаратів цієї групи інгібувати зворотню транскриптазу ВІЧ в сотні разів вища, ніж здатність пригнічувати ДНК-полімеразу людини. НІЗТ активні в інфікованих ВІЛ Т-клітинах і макрофагах, пригнічують ранні стадії життєвого циклу вірусу.

Ненуклеозидні інгібітори зворотньої транскриптази (ННІЗТ) ВІЛ.
До даної групи відносяться невірапін та іфавіренц.

Механізм дії. Молекули ННІЗТ безпосередньо з'єднуються з активним центром зворотньої транскриптази і блокують цей процес. Вони пригнічують ранні стадії життєвого циклу вірусу, тому активні відносно гострих інфікованих клітин.

Спектр активності. Клінічне значення має активність ННІЗТ відносно ВІЛ-1. В той же час, проти ВІЛ-2 препарати даної групи неактивні.

Показання: комбінована терапія інфекції, викликаної ВІЛ-1 (невірапін, іфавіренц); профілактика передачі інфекції, викликаної ВІЛ-1, від матері до новонародженого (невірапін); хіміопрофілактика парентерального зараження ВІЛ (іфавіренц).

Невірапін викликає руйнування каталітичної ділянки зворотньої транскриптази ВІЛ-1. Блокує активність РНК- і ДНК-залежної полімерази. Не пригнічує зворотню транскриптазу ВІЛ-2 і людські α -, β -, σ - або сігма-ДНК-полімерази. При монотерапії швидко і практично завжди розвивається стійкість вірусів. Активний в гостро інфікованих ВІЛ Т-клітинах, пригнічує ранні стадії життєвого циклу вірусу. У комбінації із зидовудином зменшує число вірусів в сироватці і збільшує кількість CD4-клітин; уповільнює прогресування захворювання.

Іфавіренц - селективний ННІЗТ ВІЛ-1. Пригнічує активність ферментів вірусу, перешкоджає транскрипції вірусної РНК на комплементарному ланцюжку ДНК і вбудовуванню останньої в геном людини з подальшою трансляцією ДНК на месенджері РНК, що кодує білки ВІЛ. У терапевтичних концентраціях не пригнічує клітинні α -, β -, σ - і сігма-ДНК-полімерази людини. При монотерапії резистентність вірусу розвивається протягом декількох тижнів. Він активний в гостро інфікованих ВІЛ Т-клітинах, пригнічує ранні стадії життєвого циклу вірусу.

Інгібітори протеази ВІЛ. До інгібіторів протеази ВІЛ відносяться саквінавір, індинавір, ритонавір, нелфінавір і ампренавір.

Механізм дії. Протеаза ВІЛ - фермент, необхідний для протеолітичного розщеплювання поліпротеїнових попередників вірусу на окремі білки, що входять до складу ВІЛ. Розщеплювання вірусних поліпротеїнів у край важливе для дозрівання вірусу, здатного до інфікування. Інгібітори протеази блокують активний центр ферменту і порушують утворення білків вірусного капсиду. Препарати цієї групи пригнічують реплікацію ВІЛ, зокрема при резистентності до інгібіторів зворотної транскриптази. В результаті пригнічення активності ВІЛ-протеази формуються незрілі вірусні частинки, нездатні до інфікування інших клітин.

Спектр активності. Клінічне значення має активність інгібіторів протеази проти ВІЛ-1 і ВІЛ-2.

Показання: лікування ВІЛ-інфекції у складі комбінованої терапії; хіміопрофілактика парентерального зараження ВІЛ.

Основні характеристики і особливості застосування антиретровірусних препаратів для профілактики і лікування ВІЛ і СНІД представлені в таблиці 82.

Таблиця 82

Основні характеристики і особливості застосування
антиретровірусних препаратів

Міжнародна назва	Форма препарату	Режим дозування
<i>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ</i>		
Зидовудин	Капс. 0,1 г; 0,25 г	Терапія ВІЛ-інфекції
	Розчин для прийому всередину 10 мг/мл у флак. по 20 мл	Всередину Дорослі: 0,6 г/добу в 2–3 прийоми
	Розчин для ін'єкцій 10 мг/мл у флак. по 20 мл	Діти 6 тижнів–12 років: 160 мг/м ² кожні 8 год. (480 мг/м ² /добу). Профілактика перинатальної ВІЛ-інфекції Вагітні, інфіковані ВІЛ: 0,1 г•5 разів на добу всередину до початку пологів, під час пологів - 2 мг/кг в/в протягом 1-ої години, потім в/в 1 мг/кг/год до відрізання пуповини. Новонароджені: 2 мг/кг кожні 6 год., протягом перших 6 тижнів життя.

Продовження таблиці

1	2	3
Фосфазид	Табл. 0,2 г; 0,4 г	Всередину Терапія ВІЛ-інфекції Дорослі: 0,6–1,2 г/добу в 2 прийоми. Діти: 10–20 мг/кг/добу в 2 прийоми. Профілактика професійного зараження ВІЛ: Дорослі: 0,6 г кожні 12 годин протягом 4 тижнів (починати не пізніше ніж через 3 доби після можливого інфікування)
Ставудин	Капс. 15 мг; 20 мг; 30 мг; 40 мг	Всередину Дорослі та підлітки: маса тіла від 60 кг - 20 мг кожні 12 годин; до 60 кг – 15 мг кожні 12 годин. Діти: маса тіла від 30 кг - 15 мг, кожні 12 годин; до 30 кг - 1 мг/кг кожні 12 годин
Діданозин	Табл. розчинні. 0,025 г; 0,05 г; 0,1 г, 0,15 г Капсули сповільненого. вивільнення. 0,125 г; 0,2 г; 0,25 г; 0,4 г. Порошок д/сусп. д/прийому всередину 0,1 г, 0,167 г; 0,375 г	Всередину Дорослі: маса тіла до 50 кг - 0,125 г (таблетки) і 0,167 г (порошок); 50–74 кг - 0,2 г і 0,25 г (відповідно.); більше 75 кг - 0,3 г і 0,375 г (відповідно), кожні 12 годин. Капс. - 1 раз на добу: маса тіла від 60 кг – 0,4 г; до 60 кг - 0,25 г Діти: 120 мг/м ² , кожні 12 годин
Зальцитабін	Табл. 0,375 мг; 0,75 мг	Всередину Дорослі і діти старше 12 років: 0,75 мг кожні 8 годин або 1,125 мг кожні 12 годин
Абакавір	Табл. 0,3 г Сусп. д/прийому всередину 20 мг/мл у флаконах по 240 мл	Всередину Дорослі і підлітки старше 16 років: 0,3 г, кожні 12 годин Діти 3 міс.–16 років: 8 мг/кг, кожні 12 годин (але не більше 0,6 г/добу)

Продовження таблиці

1	2	3
Ламівудин/ зидовудин	Табл. 0,15 г + 0,3 г	Всередину Дорослі і діти старше 12 років: 1 табл. кожні 12 годин
<i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ</i>		
Невірапін	Табл. 0,2 г Сусп. д/прийому всередину 10 мг/мл у флак. по 240 мл	Всередину Терапія ВІЛ-інфекції Дорослі: 0,2 г/добу протягом 14 днів, далі 0,2 г кожні 12 год. Діти: 2 міс–8 років - 4 мг/кг/добу в 1 прийом протягом 2 тижнів, далі 7 мг/кг кожні 12 год.; старше 8 років - 4 мг/кг/добу в 1 прийом протягом 2 тижнів, далі 4 мг/кг кожні 12 год. Максимальна добова доза в будь-якій віковій групі - 0,4 г Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини: однократно матері під час пологів 0,2 г, а потім 2 мг/кг новонародже- ного, протягом 3 діб після на- родження.
Іфавіренс	Капс. 0,05 г; 0,1 г; 0,2 г	Всередину Дорослі: 0,6 г, 1 раз на добу Діти старше 3 років: маса тіла 13–15 кг - 0,2 г/добу; 15–20 кг - 0,25 г/добу; 20–25 кг - 0,3 г/добу; 25–32 кг - 0,35 г/добу; 32–40 кг - 0,4 г/добу
<i>Інгібітори протеази ВІЛ</i>		
Саквінавір	Капс. тверді 0,2 г Капс. м'які 0,2 г	Всередину Дорослі: капс. тверді. - 0,6 г, кожні 8 год. капс. м'які - 1,2 г, кожні 8 год. При сполученні з іншими інгі- біторами протеази доза може бути зменшена

Продовження таблиці

1	2	3
Індінавір	Капс. 0,4 г	Всередину. Дорослі: 0,8 г, кожні 8 год.
Рітонавір	Капс. 0,1 г Розчин д/прийому всередину 80 мг/мл	Всередину Дорослі: 0,6 г кожні 12 год. Щоб поліпшити переносимість спочатку застосовують 0,3 г, кожні 12 год., потім кожен день дозу збільшують на 0,1 г до досягнення стандартної дози. Діти старше 2 років: 0,4 г/м2, кожні 12 год. При поганій переносимості - 0,25 г/м2, з наступним збільшенням дози кожні 2–3 дня на 50 мг/м2 до досягнення стандартної дози
Нелфінавір	Табл. 0,25 г Пор. д/сусп. д/прийому всередину 50 мг/мл	Всередину Дорослі і діти старше 13 років: 0,75 г, кожні 8 год. Діти до 13 років: 20–30 мг/кг, кожні 8 год.
Ампренавір	Капс. 0,05 г; 0,15 г Розчин д/прийому всередину 15 мг/мл	Всередину Дорослі, підлітки старше 13 років і пацієнти масою тіла більше 50 кг: 1,2 г (капс.) або 1,4 г (розчин), кожні 12 год. Діти 4–12 років і пацієнти масою тіла до 50 кг: капс. - 20 мг/кг кожні 12 год. або 15 мг/кг, кожні 8 год.; розчин - 22,5 мг/кг кожні 12 год. або 17 мг/кг, кожні 8 год.

З метою підвищення ефективності терапії для лікування СНІДу призначають комбінації антиретровірусних препаратів.

Як стартова терапія рекомендують комбінації наступних груп препаратів:

- інгібітор протеази + нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази;
- нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази + нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази;
- два нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази;
- нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази + другий нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази.

Найбільш часті ускладнення антиретровірусної терапії: лактат-ацидоз і стеатоз печінки (виникає при лікуванні нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази); гіперглікемія і цукровий діабет або погіршення перебігу вже наявного цукрового діабету (виникає при лікуванні інгібіторами протеази); порушення ліпідного обміну, ліподистрофія (виникають при лікуванні інгібіторами протеази і ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази); висипання на шкірі (виникають при лікуванні ненуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази).

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ІМУННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Імунотропні впливи чинників зовнішнього середовища, бактерій, вірусів приводять до тимчасових імуномодуляцій у здорових людей і викликають стійкі імуномодуляції у хворих, що реалізуються як імунодефіцити (алергія, аутоімунні захворювання). У хворих з первинними і вторинними імунодефіцитами подібні впливи приводять до важких клінічних проявів і, навіть, смертельних результатів. Тому розробка методів корекції функцій імунної системи за допомогою імуотропних лікарських препаратів є основним напрямом клінічної імунології. Погіршення екологічної обстановки у місцях мешкання міського і сільського населення потребує розробки методів імунореабілітації населення.

Принципи імунотерапії, імунокорекції та імуномодуляції

Порушення імунних механізмів відіграють вирішальну роль у патогенезі первинних і вторинних імунодефіцитів, хвороб, пов'язаних з утворенням імунних комплексів, аутоімунних захворювань, лімфопроліферативних процесів. Існують способи виборчої дії на клітини імунної системи, пригнічення і стимуляції імунних реакцій, які можна використовувати для імунотерапії, імунокорекції та імуномодуляції.

• **Імунотерапія** - лікувальна дія на імунну систему з метою припинення патологічного процесу.

• **Імунокорекція** - способи терапії, які припиняють або виправляють дефекти в імунній системі, тобто корекція дефектних ланок імунітету.

• **Імуномодуляція** - це тимчасове підвищення або зниження тих або інших показників імунітету. Імунотерапія може бути місцевою і загальною, комбінованою і монотерапією.

Завдання імунотерапії: стимулювання зниженої імунореактивності; ослаблення підвищеної імунореактивності (при алергії, аутоімунних захворюваннях); заміщення чинників імунореактивності, яких бракує.

У зв'язку з особливостями імунотерапії різних захворювань необхідно виділити наступні її групи:

- імунотерапія захворювань з підвищеною імунореактивністю;
- імунокорекція первинних і вторинних імунодефіцитів;
- імунотерапія пухлин і лімфопроліферативних захворювань;
- імунотерапія посттрансплантаційних реакцій;
- імунокорекція порушень репродукції.

По характеру дії на імунітет розрізняють наступні види імунотерапії:

- *стимулююча* – використовується для активації реакцій імунітету в здоровому організмі для попередження інфекційних захворювань і при імунodefіцитах;

- *пригнічуюча* – застосовується для пригнічення імунних реакцій при алергії та аутоалергічних (аутоімунних) захворюваннях.

- *специфічна* - використовуються препарати антигенів або антитіл, специфічні по відношенню до збудника або антигену;

- *неспецифічна* включає дії на систему імунітету хімічних речовин, фізичних чинників і антигенів, неспецифічних по відношенню до виниклого патологічного процесу;

- *при загальній терапії* препарат, що вводиться в організм, рівномірно діє на всю лімфоїдну тканину;

- *місцева терапія (регіонарна)* - електрофорез, інгаляції, промивання - впливає саме на осередок ураження. Це дозволяє понизити загальні побічні ефекти і досягти найбільшого впливу на місцеві чинники імунітету, які нерідко грають провідну роль в патологічному процесі;

- *комбінована терапія* - застосування декількох препаратів, що діють на різні ланки імунітету і поєднання різних способів загальної і місцевої дії.

Успішна імунотерапія неможлива без застосування імунодіагностики. Той або інший терапевтичний засіб призначають тільки після вивчення характеру порушень імунореактивності. Для імуностимуляції або імуносупресії необхідно заздалегідь випробувати засоби, що призначаються, шляхом шкірних проб або у тестах *in vitro* на ефективність для даного хворого. Це дозволяє прогнозувати ефективність препарату і уникнути ускладнень. Імунодіагностика також дозволяє коригувати лікування, якщо воно недостатньо ефективно.

Клінічні критерії призначення імуностимулюючої терапії: хронічна гнійна інфекція, низька ефективність лікування основного захворювання (запального процесу) загальноприйнятими засобами; лікування високими дозами імунодепресантів, тривала глюкокортикостероїдна, антибактеріальна, променева терапія.

Імунологічні критерії призначення імуностимулюючої терапії (за наявності клінічних ознак імунодефіциту): зниження кількості і порушення функціональної активності лімфоцитів, зниження рівня сироваткових імуноглобулінів, комплементу, активності фагоцитозу (незавершений фагоцитоз) не менше чим на 30 – 50%.

Клінічними критеріями призначення імуносупресуючої терапії: важкі форми алергії з ураженням нирок, трансплантація органів і тканин, системні захворювання сполучної тканини.

Імунологічні критерії призначення імуносупресуючої терапії: поява високих титрів аутоантитіл у крові.

При призначенні імунотерапії слід її обґрунтувати і скласти план лікування.

Специфічна активна стимулююча імунотерапія - пов'язана з імунопрофілактикою інфекційних захворювань. Для неї застосовують вакцини, анатоксини, антигени. Прикладом може служити застосування стафілококового анатоксину і вакцини для лікування і профілактики стафілококових інфекцій. Стафілококову вакцину (анатоксин) застосовують для збільшення рівня антистафілококових антитіл. Вона активує фагоцитоз, стимулює антитілоутворення. *Показання до застосування* - хронічна рецидивуюча стафілококова інфекція. *Протипоказання* - важкі алергічні захворювання, первинні імунодефіцити. Ефективність застосування стафілококового анатоксину і вакцини контролюється початковим і подальшим визначенням титру антитіл.

Неспецифічна активна стимулююча імунотерапія активує імунну відповідь. Використовуються впливи 3-х видів: біологічні, хімічні, фізичні.

1. Біологічні впливи

Ад'юванти - неспецифічні підсилювачі імунологічних реакцій. Вони підсилюють імунну відповідь на відповідний антиген, створюють депо антигену, сприяють його повільному надходженню у кров і формуванню найбільш ефективної стимуляції імунної відповіді. Це ліпополісахариди деяких бактерій. Вони стимулюють В-лімфоцити, фагоцитоз, утворення інтерлейкіну-1 і лімфокінів. До них відносяться - ад'ювант Фрейнда, вакцина БЦЖ для стимуляції антитілоутворення у людини, бактерійні продукти - продигіозан, пірогенал. Застосування їх показано при браку імуноглобулінів і функціональної активності В-лімфоцитів. Доцільним є їх призначення сумісно з макролідами при запальних процесах. Протипоказане сумісне застосування їх з цефалоспоринами і бета-лактамами, з якими вони є антагоністами.

Нуклеїнові кислоти або їх солі, полінуклеотиди - активують різні ланки імунної відповіді. Краще за них вводити спільно з антигеном в ранні стадії імуногенезу. У низьких дозах вони стимулюють імуногенез, а у високих - пригнічують. Нуклеїнат натрію - натрієва сіль дріжджової РНК, стимулює міграцію стоволових клітин, кооперацію Т-, В-лімфоцитів, функціональну активність їх популяцій, антитілогенез. Він ефективний при вторинних імунодефіцитах.

Вітаміни - регулятори біохімічних процесів у клітинах і тканинах, зокрема в імунній системі. Вітамін С має антиоксидантну активність, стимулює фагоцитоз, міграцію і диференціювання Т- і В-лімфоцитів. Має протиалергічну і протизапальну дію у великих дозах (1 - 3 г на добу). Вітамін Е підсилює активність Т-хелперів і синтез антитіл. Вітамін А має ад'ювантні властивості, стимулює активність комплементу, пропердину, підсилює антитілогенез і протипухлинний імунітет, зменшує імунодепресивну дію глюкокортикостероїдів і антибіотиків.

2. Хімічні впливи - штучні поліелектроліти: пентоксил, метилурацил, дібазол, тафцин, діуцифон. Активують В-лімфоцити і антитілогенез на присутній в організмі антиген.

3. Фізичні впливи - залежно від виду енергії та її дози можуть стимулювати імунологічні реакції або пригнічувати імунореактивність. Ультразвук - стимулює фагоцитоз, хемотаксис, збільшує концентрацію і афінність рецепторів на активованих лімфоцитах. На цій властивості засновано його застосування у медицині. Озвучування селезінки через шкіру призводить до зниження алергічних проявів при бронхіальній астмі, збільшує кількість Т-супресорів. Озвучування тимусу у дітей при низькому рівні Т-лімфоцитів (до 25%) дає добрий результат, збільшує їх кількість, відновлює співвідношення популяцій Th/Ts.

Адаптивна стимулююча імунотерапія заснована на застосуванні і сприйнятті імунокомпетентними клітинами неспецифічних стимулів від гормонів тимусу та інших чинників імунітету, введених із зовні. Ці ефекти властиві гормонам тимусу, кісткового мозку, селезінки, лімфовузлів. Тимозин, тималін, Т-активін - використовують для лікування первинних і вторинних імунодефіцитів, пухлин. Вони відновлюють порушенні ланки імунітету, кількість Т-лімфоцитів, стимулюють клітинний імунітет, фагоцитоз, процеси регенерації тканин і кровотворення, покращують метаболізм.

Неспецифічна пасивна замісна імунотерапія характеризується тим, що хворому вводять готові неспецифічні чинники імунітету і імунокомпетентних клітин при їх недостатності: пересадка кісткового мозку, лімфоїдної тканини при важких імунодефіцитах; переливання крові та її препаратів (ефективні, якщо вони не відрізняються від донора за антигенами гістосумісності, інакше ефекту не буде, оскільки відбувається швидка елімінація клітин); введення імуноглобулінів для пасивної терапії; введення очищених гамма-глобулінів різних класів для відшкодування їх недостатності; введення комплементу, лізоциму для підвищення протинфекційного захисту.

Неспецифічна пасивна пригнічуюча імунотерапія направлена на різні ланки імунітету. Вимагає особливих показань і контролю за імунологічним статусом хворого і клініко-лабораторними даними. Абсолютним показанням до її призначення є алотрансплантація органів і тканин.

Глюкокортикостероїди (преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, гідрокортизон, кенакорт, тріамцінолон) викликають пригнічення реакцій при алергічних захворюваннях, відторгненні трансплантату, системних захворюваннях сполучної тканини. Вони пригнічують запальні реакції, стабілізують мембрани лейкоцитів і викид нейтрофілів з кісткового мозку, подовжують час їх циркуляції у крові, блокують міграцію, наліпання і накопичення у вогнищах запалення. Гальмують всі фази імунної відповіді, викликають лімфоцитоліз, пригнічують фагоцитоз, проліферацію лімфоцитів та їх взаємодію з іншими клітинами, гальмують ефекторну функцію лімфоцитів.

Цитостатичні препарати:

• **антиметаболіти:**

- *антагоністи пурину* (меркаптопурин, азатіоприн, імуран) - гальмують синтез ДНК і РНК, блокують розмноження клітин;

- *антагоністи фолієвої кислоти* - (метотрексат) гальмує синтез і подвоєння ДНК.

- *алкилюючі сполуки* (циклофосфан, циклофосфамід, мелфалан, мілеран) руйнують молекулу ДНК, гальмують синтез білка, лейкеран - вибірково діє на лімфоїдну тканину;

• **антибіотики** (актиноміцин D і 3, пуроміцин) - гальмують синтез РНК і білків;

• **алкалоїди** (вінкрістин) - блокує мітоз у метафазі, гальмує синтез білка;

• **метаболіти** (циклоспорин А) - вибірково пригнічує Т-хелпери, пригнічує Т-клітинну чутливість сповільненого типу і утворення антитіл. Ефективний при трансплантації органів. Побічно виражена сильна нефротоксична дія. Пригнічуючий ефект на імунну систему оборотний.

Нестероїдні протизапальні засоби (аспірин, диклофенак) пригнічують синтез простагландинів, мають антигістамінну дію, пригнічують міграцію лейкоцитів, знижують хемотаксис, фагоцитоз, відміняють кооперацію Т- і В-лімфоцитів.

Хінолінові препарати (делагіл, плаквеніл) - пригнічують активність ферментів, медіаторів запалення і алергії, пригнічують обмін ДНК. Застосовують найчастіше при системних захворюваннях сполучної тканини (системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті та ін.).

Антилімфоцитарна сироватка - руйнує лімфоцити і викликає лімфопенію.

Моноклональні антитіла антитіла проти CD20+ Т-лімфоцитів (рітуксимаб), TNF-а (адаліумаб), активованих лімфоцитів (лефлуномід), рецепторів до інтерлейкіну-1 (анакінра), IgE (ксолар).

Фізичні чинники (рентгенівське, ультрафіолетове випромінювання) - діють як супресори;

Плазмаферез, гемосорбція - видалення з крові імунологічних чинників (лімфоцити, циркулюючі імунні комплекси, антигени, антитіла, медіатори) - викликають тимчасовий супресивний ефект і нормалізують імунний статус, особливо при алергії.

Будь-яка імунодепресивна терапія повинна призначатися під прикриттям антибіотиків широкого спектру дії, введенням препаратів гамма-глобулінів і утриманням хворого в асептичних умовах.

Трансфузійні методи імунотерапії при інтоксикації. У токсичному періоді захворювань можливість імунокорекції обмежена імунодепресивною дією інтоксикації, якій належить певна роль в імуносупресії організму, пригніченні функціональних показників Т-лімфоцитів і фагоцитозу. Компенсація токсигенної імуносупресії можлива шляхом інфузії препаратів низькомолекулярного полівінілпіролідону: поліглюкіну, реосорбілакту, поліоксидонію та ін.

Механізм дезінтоксикаційної дії поліглюкіну, реосорбілакту заснований на здатності зв'язувати в кров'яному руслі токсини і виводити їх з організму. Вони оберігають імунокомпетентні клітини від імуносупресивної дії інтоксикації. Їх слід застосовувати у поєднанні з лікарськими препаратами, що використовуються у токсичному періоді: антибактеріальними, серцево-судинними. При цьому поліглюкін, реосорбілакт підсилюють ефективність антибактеріальної терапії.

Плазма крові має значну антитоксичну дію. Дія нативної концентрованої плазми на імунну систему виявляється у заповненні недостатності імуноглобулінів, медіаторів, цитокінів і компонентів комплементу. Використання її дозволило досягти відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів, особливо при високій активності запального процесу. Позитивний імунний вплив плазми виявляється тільки в токсичному періоді. Імунокоригуюча дія плазми полягає в контрдії імуносупресивним чинникам, що присутні у гострій фазі запалення. Це мікроорганізми, вторинні продукти запалення, лікарські препарати. Імунокоригуючий вплив плазми нетривалий. Лабораторними критеріями показання до трансфузії нативної концентрованої плазми є недостатність клітинного імунітету та імуноглобулінів.

Імунотропні лікарські засоби

До «імунотропних лікарських препаратів» входять препарати, що коригують процеси імунітету (імунокоректори), імуностимулюючі, імунодепресивні (імуносупресори) та імуномодулятори, тобто речовини, що надають свою дію на імунну систему залежно від її початкового стану. Імуномодулятори підвищують знижені і знижують підвищені показники імунного статусу. Таким чином, за дією на імунну систему імунотропні препарати можна розділити на імуносупресори, імуностимулятори та імуномодулятори.

Характеристика імуномодуляторів

Препарати бактерійного і грибового походження

Вакцини – імуномодулятори. Вакцини з умовно-патогенних бактерій не тільки підвищують резистентність до конкретного мікроба, але і мають могутній неспецифічний імуномодулюючий і стимулюючий ефект. Це пояснюється наявністю у їх складі ліпополісахаридів, білків А, М та інших речовин - сильних активаторів імунітету, що діють як ад'юванти. Неодмінною умовою при призначенні імуномодулюючої терапії ліпополісахаридами є достатній рівень клітин-мішеней (тобто абсолютного числа нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів).

Ресніброн містить лізат бактерій: *St. aureus*, *Str. pyogenes*, *Str. viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria catarrhalis*, *Diplococcus pneumoniae*. Препарат індукує дозрівання дендритних клітин, збільшує вироблення медіаторів імунної відповіді, запускає відповідь специфічних чинників імунного захисту. збільшує вироблення специфічних секреторних імуноглобулінів – sIgA і sIgM. Показаний при гострих, підгострих, рецидивуючих і хронічних інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів (риніт, синусит, ларингіт, фарингіт, трахеїт, бронхіт, бронхоектази). Випускають в пігулках для сублінгвального застосування. Призначається по 1 піг. у день під язик, курс – 10 днів. З метою профілактики по 1 піг. в день, курс – по 10 днів протягом 3 місяців.

Бронхомунал (Broncho-Munal) - ліофілізований лізат бактерій (*Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Str.viridans*, *Str.pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *S.aureus*, *K.pneumoniae* і *Kozaenae*). Підвищує кількість Т-лімфоцитів і IgG, IgM, clgA антитіл, IL-2, фактору некрозу пухлин; застосовують при лікуванні інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів (бронхіти, риніти, тонзиліти). Капсула містить 0,007 г ліофілізованих бактерій, 10

в упаковці. Призначають по 1 капсулі в день протягом 10 днів у місяць впродовж 3-х місяців. Дітям призначають бронхомунал II, який містить 0,0035 г бактерій у капсулі. Застосовують вранці натщесерце. Можливі диспепсичні явища, пронос, болі в епігастрії.

Рібомуніл (Ribomunyl) – містить імуномодулюючі речовини, що представлені поєднанням бактерійних рибосом (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*) і протеогліканів мембрани *K. pneumoniae*. Призначається по 1 пігулці 3 рази на день або 3 пігулки на прийом вранці, натщесерце, в перший місяць – 4 дні на тиждень протягом 3 тижнів, а у подальші 5 міс. – 4 дні на початку кожного місяця. Формує імунітет до інфекційних агентів, забезпечує тривалу ремісію при хронічних бронхітах, ринітах, ангінах, отитах.

Імудон (Imudon) - пігулка містить ліофілну суміш бактерій (лактобактерії, стрептококи, ентерококи, стафілококи, клебсієли, коринебактерії псевдодифтерійні, фузиформні бактерії, кандиди альбіканс); застосовують у стоматології при пародонтитах, стоматитах, гінгівітах та інших запальних процесах слизової оболонки порожнини рота. Призначають по 8 таб./добу (по 1 - 2 через 2 - 3 години); пігулку тримають у роті до повного розчинення.

IPC-19 (IRS-19) - дозований аерозоль для інтраназального застосування (60 доз, 20 мл) містить лізат бактерій (диплококи пневмонії, стрептококи, стафілококи, нейсерії, клебсієли, моракхелі, паличку інфлюєнці та ін.). Стимулює фагоцитоз, підвищує рівень лізоциму, cIgA. Застосовують при ринітах, фарингітах, тонзилітах, бронхітах, бронхіальній астмі з ринітом, отитах. Роблять 2 - 5 уприскувань на добу в кожную ніздрю до зникнення інфекції.

Бактерійні і дріжджові субстанції

Нуклеїнат натрію. Препарат у вигляді натрієвої солі нуклеїнової кислоти отримують методом гідролізу дріжджових клітин з подальшим очищенням. Є нестабільною сумішшю 5 - 25 видів нуклеотидів. Має поліпотентну стимулюючу активність відносно клітин імунітету: збільшує фагоцитарну активність мікро- і макрофагів, утворення цими клітинами активних кислотних радикалів, що приводить до посилення бактерицидної дії фагоцитів, підвищує титри антиоксидантних антитіл. Призначається всередину в пігулках у наступних дозах на 1 прийом: дітям 1-го року життя - по 0,005-0,01 г, від 2 до 5 років - по 0,015 - 0,02 г, від 6 до 12 років - по 0,05 - 0,1 г. Щоденна доза складається з двох-трьох разових доз, розрахованих на вік хворого. Дорослі отримують не більше 0,1 г на 1 прийом, 4 рази на добу.

Пірогенал. Препарат отриманий з культури *Pseudomonas aeruginosa*. Малотоксичний, але викликає лихоманку, короточасну лейкопенію, яка потім змінюється лейкоцитозом. Особливо ефективна дія на систему клітин фагоцитарної системи, тому часто використовується у комплексній терапії затяжних і хронічних запальних захворювань респіраторного тракту та іншої локалізації. Вводиться внутрішньом'язово. Дітям до 3 років ін'єкції не рекомендуються. Дітям старше за 3 роки вводиться доза від 3 до 25 мкг (5 - 15 МПД - мінімальних пірогенних доз) на ін'єкцію залежно від віку, але не більше 250-500 МПД. Для дорослих звичайна доза складає 30 - 150 мг (25 - 50 МПД) на одну ін'єкцію, максимальна - 1000 МПД. Курс терапії включає від 10 до 20 ін'єкцій, при цьому необхідний контроль показників периферичної крові та імунного статусу.

Пірогеналова проба - тест при лейкопенічних станах для стимуляції екстреного викиду з клітинних депо незрілих форм гранулоцитів. Вводять препарат у дозі 15 МПД на 1 м² площі тіла. Інша формула розрахунку - 0,03 мкг на 1 кг маси тіла. Тест протипоказаний при вагітності, гострих лихоманках, лейкопеніях аутоімунного генезу.

Препарати дріжджів містять нуклеїнові кислоти, комплекс природних вітамінів і ферментів. Їх звичайно використовують при бронхітах, фурункульозах, виразках і ранах, які тривало не загоюються, анеміях, у період одужання після важких захворювань. До 5 - 10 г дріжджів додають 30 - 50 мл теплої води, розтирають і витримують 15 - 20 хвилин у теплому місці до утворення піни. Суміш збовтують і випивають за 15-20 хв. до їди 2 - 3 рази на день протягом 3 - 4 тижнів. Клінічний ефект з'являється через тиждень, імунологічний - пізніше. Для зменшення диспепсії препарат розбавляють молоком або чаєм.

Синтетичні імуномодулятори

Лікопід - напівсинтетичний препарат, відноситься до мурамідіпептидів, близьких бактерійним. Є фрагментом клітинної стінки бактерій. Отриманий з клітинної стінки *M. lysodeicticus*.

Препарат підвищує загальну опірність організму до патогенного чинника, перш за все за рахунок активації клітин фагоцитарної системи імунітету (нейтрофілів і макрофагів). При пригніченню кровотворення, наприклад, що викликане хіміотерапією або опромінюванням, застосування лікопиду приводить до відновлення числа нейтрофілів. Лікопід активує Т- і В-лімфоцити.

Показання: гострі і хронічні гнійно-запальні захворювання; гострі і хронічні захворювання дихальних шляхів; ураження шийки матки

вірусом папіломи людини; вагініт; гострі і хронічні вірусні інфекції: офтальмогерпес, герпетичні інфекції, оперізуючий лишай; туберкульоз легенів; трофічні виразки; псоріаз; імунопрофілактика простудних захворювань.

Призначають курси лікування залежно від захворювання. При хронічних інфекціях дихальних шляхів (бронхіти) у стадії загострення по 1 - 2 табл. (1 - 2 мг) під язик - 10 днів. При затяжних рецидивуючих інфекціях по 1 табл. (10 мг) 1 раз на добу - 10 днів. Туберкульоз легенів: по 1 табл. (10 мг) – 1 раз під язик 3 цикли по 7 днів з інтервалами 2 тижні (2 упак. по 10 мг на курс). Герпес (легкі форми) - по 2 табл. (по 1 мг х 2) 3 рази на добу під язик - 6 днів (4 упак. по 1 мг на курс); при важкому - по 1 табл. (10 мг) 1 - 2 рази на добу всередину - 6 днів (1-2 упак. по 10 мг на курс). Дітям призначають пігулки по 1 мг.

Протипоказаний при вагітності. Підвищення температури тіла до 38°C, що виникає іноді після прийому препарату, не є протипоказанням.

Реосорбілакт - використовується для дезінтоксикації. Можливо, надає імуномодулюючу дію при лікуванні хронічних обструктивних захворювань легенів, ревматизму, кишкових інфекцій. Вводять дорослим 100 - 200 мл, дітям 2,5 - 5 мл/кг, внутрішньовенно краплинно (40 - 80 крапель у 1 хв.) через день.

Дібазол (Dibazolium) - судинорозширювальний, гіпотензивний засіб. Препарат має адаптогенний та інтерферогенний ефект, підсилює синтез білків і нуклеїнових кислот, експресію ІЛ-2, рецепторів на N-хелперах. Використовується при гострих інфекціях (бактерійних і вірусних). Оптимальним слід рахувати поєднання дібазолу з лікопідом. Призначається у пігулках по 0,02 г (разова доза - 0,15 г), ампули 1; 2; 5 мл 0,5%, або 1% розчин, протягом 7 - 10 днів. Дітям раннього віку - 0,001 г/добу, до 1 року - 0,003 г/добу, дошкільного віку 0,0042 г/добу.

Слід контролювати артеріальний тиск, особливо у дітей підліткового віку, у яких дібазол може викликати порушення регуляції тонусу судин.

Діметоксид (диметилсульфоксид) випускається у флаконах по 100 мл, рідина із специфічним запахом, має унікальну проникаючу здатність у тканини, рН 11. Має протизапальний, протинабряковий, бактерицидний та імуномодулюючий ефекти. Стимулює фагоцити і лімфоцити. У ревматології застосовують 15 % розчин у вигляді аплікацій на суглоби при ревматоїдному артриті. Використовують при гнійно-септичних і бронхолегеневих захворюваннях. Курс 5 - 10 аплікацій.

Ізопріназін (гпропріназін) - суміш 1 частини інозину і 3-х частин рацетоамідобензоевої кислоти. Стимулює клітини фагоцитарного ряду і лімфоцити, вироблення цитокінів, ІЛ-2, що істотно змінює функціональну активність

лімфоцитів периферичної крові і їх специфічні імунологічні функції: індукується диференціювання 0-клітин у Т-лімфоцити, посилюється активність цитотоксичних лімфоцитів. Майже не токсичний і добре переноситься хворими. Має виражений інтерферогенний ефект, використовується при лікуванні гострих і затяжних вірусних інфекцій (герпетичній інфекції, кору, гепатиту А і В та ін.). Стимулює зрілі В-клітини. Приймається всередину у пігулках (1 піг. 500 мг) у дозі 50 - 100 мг на 1 кг маси тіла на день. Добова доза ділиться на 4 - 6 прийомів. Тривалість курсу 5 - 7 днів. Показання: вторинні імунодефіцитні захворювання, особливо при герпетичних інфекціях.

Імунофан (Imunofan) - гексапептид (аргініл-альфа-аспартил-лізил-валін-тирозил-аргінін) має імунорегулюючу, детоксикаційну, гепатопротекторну дію і викликає інактивацію вільнорадикальних і перекисних сполук.

Дія препарату розвивається протягом 2 - 3 годин і продовжується до 4 місяців; нормалізує перекисне окислення ліпідів, пригнічує синтез арахідонової кислоти з подальшим зниженням рівня холестерину в крові і продукції медіаторів запалення. Через 2 - 3 доби підсилює фагоцитоз. Імуно-корегуюча дія препарату виявляється через 7 - 10 діб, підсилює проліферацію Т-лімфоцитів, збільшує продукцію ІЛ-2, синтез антитіл, інтерферону. Ампули містять 1 мл 0,005% розчину препарату (упаковка 5 ампул). Призначають підшкірно, в/м щодня або через 1 - 4 дні; 1 курс 5 - 15 ін'єкцій. При герпетичній інфекції, цитомегаловірусній, токсоплазмозі, хламідіозі, пневмоцистозі: 1 ін'єкція через дві доби, курс лікування 10 - 15 ін'єкцій.

Галавім (Galavit) - похідне амінофталгідрозида з протизапальною і імуномодулюючою активністю. Рекомендується при вторинній імунній недостатності і хронічних рецидивуючих, уповільнених інфекціях різних органів і локалізацій. Призначають внутрішньом'язово по 200 мг - 1 доза, потім по 100 мг 2 - 3 рази на день до зменшення інтоксикації або припинення запалення. Підтримуючий курс через 2 - 3 дні. Апробований при фурункульозі, кишкових інфекціях, аднекситах, герпесі, хіміотерапії раку; в інгаляціях при хронічних бронхітах.

Поліоксидоній - синтетичний імуномодулятор нового покоління, N- оксидоване похідне поліетиленпіперазину, що має широкий спектр фармакологічної дії і високу імуностимулюючу активність. Встановлений його переважний вплив на фагоцитарну ланку імунітету.

Активує фагоцити і перетравлюючу здатність макрофагів відносно патогенних мікроорганізмів; стимулює клітини ретикулоендотеліальної системи (захоплювати, фагоцитувати і видаляти з циркулюючої крові

чужорідні мікрочастки); підвищує адгезію лейкоцитів крові та їх здатність виробляти активні форми кисню при контакті з опсонізованими фрагментами мікроорганізмів; стимулює кооперативну Т- і В- клітинну взаємодію; підвищує природну резистентність організму до інфекцій, нормалізує імунну систему при вторинних імунодефіцитах; має протипухлинну дію. Поліоксидоній призначають хворим 1 раз на добу в/м, використовуючи дози від 6 до 12 мг. Курс введення поліоксидонію - від 5 до 7 ін'єкцій, через день або по схемі: 1-2-5-8-11-14 днів введення препарату.

Метилурацил стимулює лейкопоез, підсилює проліферацію і диференціювання клітин, вироблення антитіл. Призначають всередину на 1 прийом: дітям від 1 до 3 років - по 0,08 г, від 3 до 8 років - по 0,1 – 0,2 г; від 8 до 12 років і дорослим - по 0,3 - 0,5 г. На добу хворим вводиться 2 - 3 разових дози. Курс триває 2 - 3 тижні. При вторинній імунологічній недостатності використовується у хворих з помірними цитопенічними станами.

Теофілін стимулює супресорні Т-клітини у дозі 0,15 мг 3 рази на день протягом 3 тижнів. При цьому відмічається не тільки зниження числа В-клітин, але і пригнічення їх функціональної активності. Може бути використаний у терапії автоімунних захворювань і автоімунного синдрому при імунодефіциті. Проте основне призначення препарату - лікування бронхіальної астми, оскільки він має бронхолітичний ефект.

Фамотидін - блокатор H₂-гістамінних рецепторів, пригнічує Т-супресори, стимулює Т-хелпери, експресію IL-2-рецепторів і синтез імуноглобулінів.

Індуктори інтерферону стимулюють вироблення ендogenous інтерферону.

Аміксин - стимулює утворення альфа-, бета-, і гама-інтерферонів, підсилює антитілоутворення, має антибактеріальний і противірусний ефект. Застосовують для лікування гепатиту А і ентеровірусних інфекцій (по 1 табл. - 0,125 г для дорослих і 0,06 г - для дітей протягом 2 днів, потім роблять перерву 4 - 5 днів, курс лікування 2 - 3 тижні), для профілактики вірусних інфекцій (грип, ОРЗ, ОРВІ) - по 1 табл. 1 раз на тиждень, 3 - 4 тижні. Протипоказаний при вагітності, хворобах печінки, нирок.

Арбідол - противірусний препарат. Надає пригнічуючу дію на віруси грипу А і В, має інтерферон-індукуючу активність і стимулює гуморальні і клітинні реакції імунітету. Форма випуску: пігулки по 0,1 г. Для лікування вірусних інфекцій призначають по 0,1 г 3 рази на день до їди протягом 3 - 5 днів, потім по 0,1 г 1 раз на тиждень, протягом 3 - 4 тижнів. Дітям 6 - 12 років по 0,1 г кожні 3 - 4 дні 3 тижні профілактично у період епідемії грипу. При лікуванні: дітям - 0,1 г 3 - 4 рази на добу 3 - 5 днів.

Протипоказаний хворим з серцево-судинними захворюваннями, захворюваннями печінки і нирок.

Неовір - індукує синтез альфа-інтерферону, активує стоволові клітини, НК-клітини, Т-лімфоцити, макрофаги, знижує рівень ФНО- α . У гострому періоді герпес-інфекції призначають 3 ін'єкції по 250 мг з інтервалом 16 - 24 години і ще 3 ін'єкції з інтервалом 48 годин. У міжрецидивному періоді 1 ін'єкція на тиждень у дозі 250 мг протягом місяця. При урогенітальному хламідіозі 5 - 7 ін'єкцій по 250 мг, з інтервалом 48 годин. Антибіотики призначають у день другої ін'єкції. Випускається у вигляді стерильного розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 мл, що містять 250 мг активної речовини в 2 мл фізіологічно сумісного буферу. Упаковка з 5 ампул.

Циклоферон - 12,5% розчин для ін'єкцій - 2 мл, пігулки по 0,15 г, мазь 5% по 5 мл. Стимулює утворення α , β і γ -інтерферонів (до 80 Од/мл), збільшує рівень CD4+ і CD4+-Т-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції. Рекомендується при герпесі, цитомегаловірусній інфекції, гепатитах, ВІЛ-інфекції, розсіяному склерозі, виразковій хворобі шлунку, ревматоїдному артриті. Разова доза 0,25 - 0,5 г внутрішном'язово або в/в на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29 день. Дітям по 6 - 10 мг/кг/добу - в/в або внутрішном'язово. Пігулки по 0,3 - 0,6 г 1 раз на добу. Призначають при грипі та респіраторних інфекціях; мазь – при герпесі, вагінітах, уретритах.

Кагоцел - синтетичний препарат на основі карбоксиметилцелюлози і поліфенолу - госиполу. Індукує синтез α і β -інтерферонів. Вже після одноразового прийому вони продукуються протягом тижня. Пігулки по 12 мг. Для лікування грипу і ОРВІ дорослим призначають у перші два дні - по 2 пігулки 3 рази на день, у подальші два дні – по одній пігулці 3 рази на день. Всього на курс - 18 пігулок, тривалість курсу - 4 дні. Профілактика респіраторно-вірусних інфекцій у дорослих проводиться 7-денними циклами: два дні - по 2 пігулки 1 раз на день, 5 днів перерва, потім цикл повторити. Тривалість профілактичного курсу – від одного тижня до декількох місяців. Для лікування герпесу у дорослих призначають по 2 пігулки 3 рази на день, протягом 5 днів. Всього на курс – 30 пігулок, тривалість курсу – 5 днів. Для лікування грипу і ОРВІ дітям у віці від 6 років призначають в перші два дні – по 1 пігулці 3 рази на день, у подальші два дні – по одній пігулці 2 рази на день. Всього на курс – 10 пігулок, тривалість курсу – 4 дні.

Імунофан і дібазол – (див. вище) теж є інтерфероногенами.

Дипіридабол (курантил) – судинорозширювальний препарат, застосовується по 0,05 г 2 рази на день з інтервалом 2 години один раз на тиждень збільшує рівень гама-інтерферону, лікує вірусні інфекції.

Анаферон - містить низькі дози антитіл до гама-інтерферону, тому має імуномодулюючі властивості. Застосовують при вірусних інфекціях верхніх дихальних шляхів (грип, ОРВІ) по 5 - 8 пігулок на перший день і по 3 на 2-й - 5-й день. Для профілактики – по 0,3 г, 1 пігулка протягом 1 - 3 міс.

Препарати, що одержують з клітин і органів системи імунітету

Тимусні пептиди і гормони. Найважливішою особливістю тимічних пептидів (що походять з епітеліоїдних, стромальних клітин, телець Гассаля, тимоцитів та ін.) як гормонів є короткочасність і короткодистантність їх дії на клітини-мішені, чим і визначається терапевтична тактика. Лікувальні препарати отримують різними способами з екстрактів тимусу тварин. Тимусні пептиди мають загальну для всієї групи властивість підсилювати диференціювання клітин лімфоїдної системи, змінюючи не тільки функціональну активність лімфоцитів, але і викликають секрецію цитокінів, наприклад ІЛ-2.

Показаннями для призначення препаратів цієї групи є клінічні і лабораторні ознаки недостатності Т-клітинного імунітету: інфекційні або інші синдроми, що асоціюються з імунологічною недостатністю; лімфопенія, зниження абсолютного числа Т-лімфоцитів, індексу співвідношення CD4+/CD8+ лімфоцитів, проліферативної відповіді на мітогени, депресія реакцій підвищеної чутливості сповільненого типу в шкірних тестах та ін.

Тимічна недостатність може бути гострою і хронічною. Гостра тимічна недостатність формується при інтоксикаціях, фізичному або психоемоційному стресі, на фоні важко протікаючих гострих інфекційних процесів. Хронічна недостатність характеризує Т-клітинні і комбіновані форми імунодефіцитів. Тимусну недостатність не слід коригувати імуностимулюючими засобами, вона повинна замінюватися препаратами тимусних пептидів-гормонів.

Замісна терапія гострої тимусної недостатності зазвичай вимагає короткого курсу в режимі насичення тимусних пептидів на фоні симптоматичної терапії. Хронічна тимусна недостатність замінюється регулярними курсами тимусних пептидів. Зазвичай перші 3 - 7 днів препарати вводять у режимі насичення, а потім продовжують як підтримуючу терапію.

Природжені форми імунологічної недостатності Т-клітинного типу майже не піддаються корекції тимусними чинниками, як правило, із-за генетично детермінованих дефектів клітин-мішеней або продукції медіаторів (наприклад, ІЛ-2 і ІЛ-3). Придбані імунодефіцити добре коригуються тимічними чинниками, якщо генез імунодефіциту обумовлений

тимусною недостатністю і, як наслідком, незрілістю Т-клітин. Проте тимусні пептиди не коригують інші дефекти Т-лімфоцитів (ферментні та ін.).

Тималін – комплекс пептидів тимусу телят. Ліофілізований порошок у флаконах по 10 мг розчиняють в 1 - 2 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Вводять в/м дорослим по 5 - 20 мг (30 - 100 мг на курс), дітям до 1 г по 1 мг; 4 - 6 років по 2-3 мг; 4 - 14 років - 3,5 мг протягом 3 - 10 днів. Рекомендується при гострих і хронічних вірусних і бактерійних інфекціях, опіках, виразках, інфекційній бронхіальній астмі; хворобах, що асоціюються з імунodefіцитом.

Тактивін - комплекс поліпептидів тимусу телят. Випускається у флаконах по 1 мл - 0,01% розчину. При хронічних неспецифічних захворюваннях легенів оптимальна доза тактивіну 1 - 2 мкг/кг. Препарат вводиться по 1 мл (100 мкг) підшкірно протягом 5 днів, потім 1 раз на тиждень протягом 1 міс. Надалі проводяться 5-денні щомісячні повторні курси. Рекомендується при гнійно-септичних процесах, лімфолейкозі, офтальмогерпесі, пухлинах, псоріазі, розсіяному склерозі і захворюваннях, що асоціюються з імунodefіцитом.

Тимостимулін – комплекс поліпептидів тимусу великої рогатої худоби, вводиться в/м в дозі 1 мг на 1 кг маси протягом 7 днів, потім 2 - 3 рази на тиждень. Такий режим введення був використаний у терапії комбінованих форм первинної імунологічної недостатності. Якнайкращий клінічний ефект спостерігається у хворих при дефектах функціональної активності ефекторів клітинного імунітету. Можливі алергічні реакції на препарат.

Задаксін (тимозин альфа-1) індукує маркери диференціації зрілих Т-клітин на лімфоцитах, виділених з кісткового мозку дорослих тимектомованих мишей, та постдиференційну активність до індукції лімфокінів і рецепторів лімфокінів на лімфоцитах периферичної крові, посилює функцію Т-клітин, збільшуючи ефективність дозрівання Т-клітин та їх здатність продукувати цитокіни, інтерферон-гама (ІФН- γ), інтерлейкін-2 (ІЛ-2) та інтерлейкін-3 (ІЛ-3) після активації мітогенами або антигенами та регулює і збільшує експресію високоафінного рецептора ІЛ-2. Крім того, тимозин альфа 1 збільшує активність природних кілерів і посилює відповідь антитіл на Т-клітинозалежні антигени. Тимозин альфа 1 призначають для лікування хронічного гепатиту В та С, в тому числі в складі комбінованої терапії разом з інтерфероном.

Препарат вводять п/ш по 1,6 мл (терапевтична доза - 900 мкг/м²) двічі на тиждень, з 3-4-денними проміжками між ін'єкціями, курс 6 - 12 міс.

Для пацієнтів з масою тіла менше 40 кг доза становить 40 мкг/кг. Задаксін можна застосовувати як монотерапію, так і в поєднанні з інтерфероном (згідно з вказаною дозою та графіком для інтерферону).

Тимулін - поліпептид, що циркулює з кров'ю і виділяється епітелієм виличкової залози. Препарат підвищує функціональну активність Т-лімфоцитів. У великих дозах він стимулює Т-супресори, в малих - Т-хелпери і Т-ефектори. Найбільший ефект досягається при підшкірному введенні 5 мкг щоденно протягом 5-10 днів.

Препарати крові та імуноглобулінів

Пасивна, замісна імунотерапія включає групу методів, заснованих на введенні хворому ззовні готових імунологічних чинників. У клінічній практиці використовуються три види препаратів людського імуноглобуліну: *нативна плазма, імуноглобулін для внутрішньом'язового введення та імуноглобулін для внутрішньовенного введення.*

Аутогемотрансфузія служить альтернативою алогенної гемотрансфузії. При планових операціях рекомендується (Шандер, 1999) завчасна заготовка аутокрові з введенням еритропоєтину 1 раз на тиждень у дозі 400 Од/кг, 3 тижні, а також рекомбінантних стимуляторів лейкопоезу (ГМ-КСЧ), ІЛ-11, стимулюючого тромбоцитопоезу.

Лейкоцитарна маса використовується як засіб замісної терапії при імунодефіцитних станах по фагоцитарній системі. Доза лейкомаси складає 3-5 мл на 1 кг маси тіла.

Стволові клітини – аутологічні і алогенні, кістковомозкові та виділені з крові, вони здатні відновлювати функції органів і тканин за рахунок диференціювання у зрілі клітини.

Плазма крові нативна (рідка, заморожена) містить не менше 6 г загального білку в 100 мл, в т.ч. альбуміну 50% (40 - 45 г/л), альфа1-глобуліну – 45%; альфа2-глобуліну – 8,5% (9 - 10 г/л), бета-глобуліну 12% (11 - 12 г/л), гама-глобуліну – 18% (12 - 15 г/л). У ній можуть міститися цитокіни, АВО-антигени, розчинні рецептори. Випускається у флаконах або пластикатних мішках по 50 - 250 мл. Плазму нативну слід застосовувати у день її виготовлення (не пізніше 2 - 3 годин після відділення від крові). Заморожену плазму можна зберігати при температурі -25°C і нижче протягом 90 днів. При температурі -10°C термін зберігання до 30 днів.

Переливання плазми здійснюють з урахуванням сумісності за групами крові (АВО). На початку переливання необхідно проводити біологічну пробу і при виявленні ознак реакції припинити трансфузію.

Сушу (ліофілізовану) плазму, зважаючи на зниження лікувальної повноцінності, внаслідок денатурації частини нестабільних білкових компонентів, значного вмісту полімерних і агрегованих IgG, високої пірогенності, недоцільно застосовувати для імунотерапії синдромів недостатності антитіл.

Внутрішньовенні імуноглобуліни

Внутрішньовенні імуноглобуліни (ВІГ) безпечні у плані перенесення вірусних інфекцій, містять достатню кількість IgG3, відповідального за нейтралізацію вірусів, з активністю Fc-фрагменту. Показання до застосування:

1. Захворювання, при яких ефект ВІГ переконливо доведений:

- **первинні імунодефіцити** (Х-зв'язана агамаглобулінемія; загальний варіабельний імунодефіцит; транзиторна гіпоамаглобулінемія дітей; імунодефіцит з гіперглобулінемією М; дефіцит підкласів імуноглобуліну G; дефіцит антитіл з нормальним рівнем імуноглобулінів; важкі комбіновані імунодефіцити всіх типів; синдром Віскотта-Олдріча; атаксія-телеангіоектазія; карликовість з вибірково короткими кінцівками; Х-зв'язаний лімфопроліферативний синдром.

- **вторинні імунодефіцити:** гіпоамаглобулінемія; профілактика інфекцій при хронічному лімфолейкозі; профілактика цитомегаловірусної інфекції при алогенній пересадці кісткового мозку та інших органів; синдром відторгнення при алогенній пересадці кісткового мозку; хвороба Кавасакі; СНІД у педіатричній практиці; хвороба Жільєна Пані; хронічні демієлінізуючі запальні полінейропатії; гостра і хронічна імунна тромбоцитопенічна пурпура, зокрема у дітей і пов'язана з ВІЛ-інфекцією; автоімунна нейropенія.

2. Захворювання, при яких ВІГ ймовірно ефективний: злоякісні новоутворення з дефіцитом антитіл; профілактика інфекцій при мієломній хворобі; ентеропатії, що супроводжуються втратою білка і гіпоамаглобулінемією; нефротичний синдром з гіпоамаглобулінемією; неонатальний сепсис; важка міастенія; бульозний пемфігоїд; коагулопатія з наявністю інгібітору до чинника VIII; автоімунна гемолітична анемія; неонатальна ауто- або ізоімунна тромбоцитопенічна пурпура; постінфекційна тромбоцитопенічна пурпура; синдром антикардіоліпінових антитіл; мультифокальні нейропатії; гемолітикоуремічний синдром; системний ювенільний артрит, спонтанний аборт (антифосфоліпіновий синдром); хвороба Шенлейна-Геноха; важка IgA-нейропатія; стероїдзалежна бронхіальна астма; хронічний синусит; вірусні інфекції (Епштейн-Бар, респіраторно-синцитіальна, парво-, адено-, цитомегаловірусна та ін.);

бактерійні інфекції; розсіяний склероз; гемолітичні анемії; вірусний гастрит; синдром Еванса.

3. Захворювання, при яких застосування ВІГ, можливо, буде ефективним: судомні напади, що не піддаються лікуванню; системний червоний вовчак; дерматоміозит, екзема; ревматоїдний артрит, опікова хвороба; м'язова атрофія Дюшена; цукровий діабет; тромбоцитопенічна пурпура, пов'язана з введенням гепаріну; некротичний ентероколіт; ретинопатія; хвороба Крону; множинна травма, рецидивуючий середній отит; псоріаз; перитоніт; менінгіт; менінгоенцефаліт.

Механізм дії IgG полягає в специфічному і неспецифічному ефекті. Специфічний пов'язаний з дією невеликої кількості завжди присутніх антитіл, неспецифічний - з імуномодуючим ефектом. Обидва ефекти зазвичай опосередковані через Fc-рецептори лейкоцитів. Зв'язуючись з Fc-рецепторами лейкоцитів, імуноглобуліни активують їх функції при інфекції, зокрема фагоцитоз, і, навпаки, пригнічують їх при алергії. Якщо серед молекул імуноглобуліну є антитіла, то вони можуть опсонувати бактерії або нейтралізувати віруси.

Особливості клінічного застосування ВІГ. Існує декілька варіантів лікувально-профілактичного застосування імуноглобулінів: замісна терапія при імунодефіцитах, ускладнених інфекцією; імунотерапія хворих з важкою інфекцією (сепсис); пригнічуюча імунотерапія при аутоалергічних і алергічних захворюваннях.

Гіпоамаглобулінемії зазвичай зустрічаються у дітей з активними бактерійними інфекціями. У таких випадках імунотерапію слід проводити у режимі насичення, одночасно з активною протимікробною хіміотерапією. Проводять переливання нативної (свіжої або кріоконсервованої) плазми у разовій дозі 15 - 20 мл/кг маси тіла.

ВІГ вводять у добовій дозі 400 мг/кг внутрішньовенно краплинно або інфузійно по 1 мл/кг/год недоношеним і 4 - 5 мл/кг/год доношеним дітям. Недоношеним дітям з масою тіла менше 1500 г і рівнем IgG 3 г/л і нижче ВІГ вводять для профілактики інфекцій. При імунодефіцитах з низьким рівнем IgG у крові ВІГ вводять до досягнення концентрації IgG у крові не нижче за 4 - 6 г/л. При важких гнійно-запальних захворюваннях їх вводять щодня 3 - 5 ін'єкцій або через день до 1 - 2,5 г/кг. У початковий період інтервали між вливаннями можуть бути 1 - 2 дні, у кінці до 7 днів. Достатніми виявляється 4 - 5 введень, так що за 2 - 3 тижні хворий у середньому отримує 60 - 80 мл плазми або 0,8 - 1,0 г ВІГ на 1 кг маси тіла. За місяць переливається не більше 100 мл плазми або 1,2 г ВІГ на 1 кг маси тіла хворого.

Після припинення загострень інфекційних проявів у дитини з гіпогамаглобулінемією, а також по досягненню рівнів не нижче 400 - 600 мг/дл слід переходити на режим підтримуючої замісної імунотерапії. Клінічно ефективне припинення у дитини загострень осередків інфекції корелює з претрансфузійними рівнями вище 200 мг/дл (відповідно постратрансфузійний рівень наступного дня після переливання плазми - вище 400 мг/дл). Це вимагає щомісячного введення 15 - 20 мл/кг маси тіла нативної плазми або 0,3 - 0,4 г/кг ВІГ. Для отримання як найкращого клінічного ефекту необхідна тривала і регулярна замісна терапія. Впродовж 3 - 6 місяців після завершення курсу імунотерапії спостерігається поступове наростання повноти санації осередків хронічної інфекції. Максимально цей ефект виявляється на 6 - 12 місяців безперервної замісної імунотерапії.

Інтраглобін - ВІГ містить у 1 мл 50 мг IgG і близько 2,5 мг IgA, застосовують при імунodefіцитах, інфекціях, аутоімунних захворюваннях.

Пентаглобін - ВІГ збагачений IgM і містить: IgM – 6 мг, IgG – 38 мг, IgA – 6 мг в 1 мл. Застосовують при сепсисі, інших інфекціях, імунodefіциті: новонародженим 1 мл/кг/годину, по 5 мл/кг щодня - 3 дні; дорослим 0,4 мл/кг/год, потім 0,4 мл/кг/год, далі безперервно 0,2 мл/кг до 15 мл/кг/год., протягом 72 годин - 5 мл/кг 3 дні, при необхідності – повторний курс.

Октагам - ВІГ містить в 1 мл 50 мг білків плазми, з них - 95% IgG; менше 100 мкг IgA, і менше 100 мкг IgM. Близький до нативного IgG плазми крові, присутні всі субкласи IgG. Показання – природжена агамаглобулінемія, варіабельні та комбіновані імунodefіцити, тромбоцитопенічна пурпура, хвороба Кавасакі, пересадка кісткового мозку.

При імунodefіциті його вводять до рівня IgG у плазмі крові 4 - 6 г/л. Початкова доза 400 - 800 мг/кг, з подальшим введенням 200 мг/кг, кожні 3 тижні. Для досягнення рівня IgG 6 г/л необхідно ввести 200 - 800 мг/кг на місяць. Для контролю визначають рівень IgG у крові.

Для лікування і профілактики інфекцій дози ВІГ залежать від виду інфекційного процесу. Як правило, його вводять якомога раніше. При цитомегаловірусній інфекції (ЦМВ) доза повинна складати 500 мг/кг, щотижня протягом 12 тижнів, тому що період напіввиведення підкласу IgG3, відповідального за нейтралізацію вірусу складає 7 днів, а клінічна інфекція проявляється між 4-12-м тижнями після інфікування. Одночасно призначають противірусні препарати, що синергічно діють.

Для профілактики неонатального сепсису у недоношених дітей вагою від 500 до 1750 г рекомендується вводити від 500 до 900 мг/кг/добу IgG

для підтримки його концентрації не менше 800 мг/кг під контролем рівня IgG у крові. Підвищення рівня IgG зберігається в середньому 8 - 11 днів після введення. Введення IgG вагітним після 32 тижня знижувало ризик інфекції у новонароджених.

Препарати ВІГ застосовують і для лікування сепсису особливо у поєднанні з антибіотиками. Рівень, що рекомендується, у крові більше 800 мг/кг.

Після алогенної трансплантації кісткового мозку для профілактики ЦМВ і інших інфекцій ВІГ вводять щотижня, протягом 3 місяців, а потім 500 мг/кг кожні 3 тижні, протягом 9 місяців. При лікуванні аутоімунних захворювань дози ВІГ складають 250-1000 мг/кг протягом 2 - 5 днів, кожні 3 тижні. Дітям з аутоімунною тромбоцитопенічною пурпурою вводять по 400 мг/кг 2 дні, дорослим - 1 г/кг, протягом 2-х або 5 днів.

Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньом'язового введення. Препарати виготовляються з суміші більше 1000 сироваток крові донорів, завдяки чому містять широкий спектр антитіл різної специфічності, що відображає стан колективного імунітету контингенту донорів, направлених проти всіх видів інфекції, перенесених донорами, або вироблених в результаті вакцинації. Призначаються для профілактики інфекційних захворювань: гепатиту, кору, кашлюку, менінгококової інфекції, поліомієліту, грипу тому, що містить невелику кількість антитіл проти цих інфектів. Проте вони мало придатні для замісної терапії синдромів недостатності антитіл при первинних і вторинних імунодефіцитах. Велика частина імуноглобуліну руйнується у місці введення, що, в кращому разі, може викликати корисну імуностимуляцію. Імуноглобулін людини нормальний для внутрішньом'язового введення, випускається у ампулах по 1,5 мл. Препарат вводять внутрішньом'язово.

Профілактика кору. З 3 міс. особам, що не хворіли на кір і невакцинованим, не пізніше 4 доби після контакту з хворим: дітям – 1,5 або 3 мл (залежно від стану здоров'я і часу з моменту контакту), дорослим - 3 мл одноразово. *Профілактика поліомієліту.* Неприщепленим або таким, що не пройшли повний курс вакцинації дітям, якомога раніше після контакту з хворим паралітичною формою поліомієліту – 3 - 6 мл одноразово. *Профілактика гепатиту А.* Дітям 1 - 6 років – 0.75 мл, 7 - 10 років – 1,5 мл, старше 10 років і дорослим - 3 мл одноразово; повторне введення за показаннями не раніше чим через 2 міс. *Профілактика і лікування грипу.* Дітям до 2 років – 1,5 мл, 2 - 7 років – 3 мл, старше 7 років і дорослим – 4,5-6 мл одноразово. При важких формах грипу показано повторне

введення через 24 - 48 годин. *Профілактика кашлюку.* Дітям, що не хворіли кашлюком – по 3 мл двократно з інтервалом 24 годин. *Профілактика менінгококової інфекції.* Дітям від 6 міс. до 7 років, не пізніше 7 діб після контакту з хворим генералізованою формою інфекції (незалежно від серогрупи збудника) – 1 мл (до 3 років включно) або 3 мл (старше за 3 роки).

Гіперімунні імуноглобуліни

Гіперімунні імуноглобуліни цілеспрямованої дії отримують з сироватки крові спеціально імунізованих донорів. Ці препарати містять високий титр антитіл до відповідних збудників і використовують для екстреної імунотерапії і імунопрофілактики правця, грипу, кліщового енцефаліту, стафілококової інфекції.

Імуноглобулін людини антистафілококовий застосовують для лікування захворювань стафілококової етіології у дітей і дорослих. При генералізованій стафілококовій інфекції імуноглобулін вводять в/м 1 раз на добу. Мінімальна разова доза становить 5 МО анти-а-стафілолізину на 1 кг ваги тіла (для дітей до 5 років разова доза – не менше 100 МО). При локалізованій стафілококовій інфекції мінімальна разова доза препарату – не менше 100 МО. Курс лікування 3 - 5 ін'єкцій, які вводять щоденно або через день залежно від важкості захворювання, стану хворого і терапевтичного ефекту. Випускається в ампулах по 3 мл (1 доза - 100 МО), 5 мл (1 доза - 100 МО).

Імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 типу для в/м введення. Застосовують для лікування гострої або загострення хронічної герпес-вірусної інфекції 1 типу (herpes labialis). Вводять імуноглобулін по 4,5 мл (3 амп.) в/м 1 раз у 3 дні, до 5 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл у вигляді 10%-вого розчину імунологічно активної фракції білка.

Імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 2 типу для в/м введення. Застосовують для лікування гострої або загострення хронічної герпес-вірусної інфекції 2 типу (herpes genitalis). Первинна і рецидивуюча генітальна герпетична інфекція – в/м 1,5 мл (1 доза) один раз на три дні. Курс лікування - 7 ін'єкцій, а також місцево - обробка пухирчастих герпетичних висипань. Герпетична генітальна інфекція у вагітних жінок – перший курс лікування проводять після 12 тижнів вагітності. Препарат вводять в/м 1,5 мл (1 доза) 1 раз на три дні, всього 6 ін'єкцій. Другий курс проводять після 36 тижнів вагітності. Препарат вводять в/м 1,5 мл (1 доза) 1 раз на три дні, 6 ін'єкцій. Препарат також застосовується у вигляді місцевих інстиляцій в уретру і піхву. Імуноглобулін вводять інтравагінально

шприцем без голки протягом 5 днів після попереднього промивання піхви фізіологічним розчином. Випускається в ампулах по 1,5 мл.

Зостевір (імуноглобулін проти вірусу Variella zoster людини рідкий) для в/м введення. Застосовують для лікування гострої або загострення хронічної герпес-вірусної інфекції 6 типу (herpes zoster), також ослабленим хворим з імунодефіцитами, після імуносупресії, пересадки кісткового мозку. Вводять імуноглобулін по 3 мл (2 амп.) в/м, 1 раз у 3 дні до 9 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл.

Герпімун 6 (імуноглобулін проти вірусу герпесу 6 типу людини, рідкий) для в/м введення. Застосовують для лікування хворих герпетичною інфекцією з ураженням нервової системи, викликану вірусом герпесу 6 типу. Вводять в/м по 3 мл (2 амп. по 1,5 мл) один раз на три дні до 9 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл.

Імуноглобулін людини антицитомегаловірусний для в/м введення. Застосовують для лікування цитомегаловірусної інфекції у дорослих і дітей. Вводять в/м 1 раз на добу. Для лікування ЦМВ-інфекції у новонароджених вводять по 0,5 мл на 1 кг ваги тіла на добу з інтервалом 2 - 3 доби. Курс лікування до 3 ін'єкцій. Для лікування ЦМВ-інфекції у дітей молодшого віку вводять по 1,5 мл (1 амп.) з інтервалом між ін'єкціями 5 діб. Курс лікування до 5 ін'єкцій. Жінкам з важким акушерським анамнезом, у тому числі вагітним, по 1,5 мл (1 ампула), 1 раз у 3 дні. Курс лікування до 5 ін'єкцій. При ураженні ЦНС у дорослих вводять по 4,5 мл (3 амп. по 1,5 мл), 1 раз у 3 дні. Курс лікування до 5 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл.

Цитобіотект (імуноглобулін антицитомегаловірусний людини рідкий) для внутрішньовенного введення, застосовують: при гострій інфекції ЦМВ у недоношених новонароджених і грудних дітей; по показанням дітям з первинними і вторинними імунодефіцитами; для лікування ЦМВ інфекції у реципієнтів після трансплантації кісткового мозку або органів і тканин. Вводять внутрішньовенно краплинно (1 мл/хв.). В якості одноразової дози 50 МО/кг ваги тіла. При трансплантації введення (1 мл/кг ваги тіла) слід починати у день попередній перед трансплантацією і у день трансплантації. Терапія маніфестуючої інфекції – 2 мл/кг кожні два дні до зникнення клінічних симптомів. Випускається у флаконах 10% 10 мл, 5% 50 мл.

Імуноглобулін людини проти вірусу Епштейна-Бар. Застосовують для лікування захворювань, викликаних вірусом Епштейна-Бар (ВЕБ), у тому числі енцефаліту, енцефаломієліту, менінгоенцефаліту, арахноенцефаліту, арахноїдиту, енцефалополірадикуліту, інфекційного мононуклеозу.

Дорослим імуноглобулін вводять внутрішньом'язово по 4,5 мл (3 ампули по 1,5 мл) 1 раз на три дні. Курс лікування до 5 ін'єкцій. Для лікування інфекційного мононуклеозу ВЕБ-етіології дітям старшим 3 років імуноглобулін вводять внутрішньом'язово по 3 мл (2 ампули по 1,5 мл) один раз на три дні. Курс лікування до 5 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл.

Гепатоіmun (імуноглобулін проти вірусу гепатиту В людини рідкий) Термінова профілактика гепатиту В: після контакту з інфікованим матеріалом (кров, плазма, сироватка), після поранення медичними інструментами, при потраплянні інфекційного матеріалу на слизові оболонки (у рот, очі та ін.). З метою термінової профілактики гепатиту В препарат вводять в/м у дозі 6 - 10 МОд препарату на 1 кг ваги тіла якомога раніше після контакту (протягом 24 - 48 годин). Термінова профілактика у дорослих і дітей старших 10 років, що відносяться до груп підвищеного ризику інфікування вірусом гепатиту В (контактні у джерелах гепатиту В, перед операціями, гемотрансфузіями, гемодіалізом тощо), не щеплених проти гепатиту В препарат вводять з розрахунку 6 - 8 МОд на 1 кг ваги тіла. Дітям до 10 років препарат вводять у дозі 100 МОд. Випускається в ампулах по 1 мл в амп. (1 мл - 50 МОд).

Імуноглобулін людини антихламідійний застосовують для лікування хламідійної інфекції (ураження урогенітальних шляхів – сальпінгіт, сальпінгоофорит, кольпіт, уретрит, простатит, цистит, уретропростатит, невиношування вагітності, безпліддя та ін.). Для лікування урогенітальної хламідійної інфекції у дорослих, в тому числі вагітних жінок, імуноглобулін вводять по 1,5 мл (1 доза) один раз на 3 дні в/м, до 6 ін'єкцій. Препарат також застосовується у вигляді місцевих інстиляцій в уретру і піхву в дозі 1,5 мл (1 амп.). Випускається в ампулах по 1,5 мл (1 доза).

Уреаплазма-іmun (Імуноглобулін проти Ureaplasma urealiticum людини рідкий) застосовують для лікування уреаплазмозу. Препарат вводять в/м по 3 мл (2 ампули по 1,5 мл) один раз на три дні, до 7 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл (1 доза).

Мікоплазма-іmun (Імуноглобулін проти p120 Mycoplasma hominis людини рідкий) застосовують для лікування мікоплазмозу. Препарат вводять в/м по 3 мл (2 ампули по 1,5 мл) один раз на три дні до 7 ін'єкцій. Випускається в ампулах по 1,5 мл (1 доза).

Імуноглобулін людини проти Toxoplasma Gondii застосовують для лікування токсоплазмозу (ураження урогенітальних шляхів, жінкам з важким акушерським анамнезом, у тому числі вагітним). Перший курс

лікування вагітних жінок з симптомами токсоплазмозу або хронічного токсоплазмозу і пов'язаної з ним акушерської патології проводиться після 12 - 15 тижнів вагітності. Імуноглобулін вводять в/м по 1,5 мл 1 раз у 3 дні курсом 7 - 10 ін'єкцій. Другий курс лікування проводиться після 30 тижнів вагітності за такою ж схемою. Перший курс лікування хворих з симптомами ураження урогенітальних шляхів на фоні токсоплазмозу проводиться за такою ж схемою. Жінкам призначають другий курс лікування імуноглобуліном через 4 тижні після першого, під наглядом лікаря. Випускається в ампулах по 1,5 мл (1 доза).

Імуноглобулін людини антирезус Rh0(D) пригнічує у резус-негативної жінки синтез антитіл проти резус-позитивного плоду за типом зворотнього зв'язку. Імуноглобулін людини антирезус Rh0(D) застосовують Rh0(D)-негативним жінкам, не сенсифікованим Rh0(D)-антигеном – таким, що не виробили резус-антитіл, народивши Rh0(D)-позитивну дитину, а також при штучному перериванні вагітності жінкам, не сенсифікованим Rh0(D)-антигеном у випадку резус-позитивної належності Rh0(D) крові чоловіка. Імуноглобулін вводять по 7 мл (1 доза) в/м, одноразово. Породіллі – протягом перших 48 годин після пологів. При штучному перериванні вагітності – безпосередньо після закінчення операції, під спостереженням лікаря. Випускається у флаконах по 7 мл (1 доза).

Новіков Д.К. і Новікова В.І. (2004) розробили спосіб прогнозування ефективності імуноглобулінових препаратів. Було виявлено, що лікувальний ефект імуноглобулінових препаратів залежить від наявності Fc-рецепторів на лейкоцитах хворих. Спосіб полягає в тому, що у крові хворих перед лікуванням визначають кількість лейкоцитів, що несуть рецептори для Fc-фрагментів імуноглобулінів, і здатність лейкоцитів до сенсифікації антистафілококовими імунопрепаратами. За наявності 8% і більш лімфоцитів і 10% і більш гранулоцитів у кількості більше 100 в 1 мкл крові, що мають Fc-рецептори, і позитивної реакції на перенесення сенсифікації прогнозують ефективність імунотерапії.

Результати по впливу імунопрепарату на сенсифікацію лімфоцитів оцінюють у реакції пригнічення міграції лейкоцитів, використовуючи антигени, що відповідають антитілам в антисироватці, наприклад, антигени стафілокока. Якщо антигени стафілокока пригнічують міграцію лейкоцитів, оброблених антистафілококовою плазмою, але не пригнічують міграцію лейкоцитів, оброблених нормальною плазмою, реакція вважається позитивною.

Запропонований спосіб дозволяє прогнозувати ефективність як специфічної (при використанні імунних препаратів), так і неспецифічної (за Fc-рецепорами) імунотерапії імуноглобулінами.

Препарати на основі моноклональних антитіл

Ці препарати отримують з антитілоутворюючих гібридних клітин тварин і людини. Основним напрямом їх застосування є пригнічення збудника або модифікація імунної відповіді шляхом зв'язування деяких ключових його чинників моноклональними антитілами. Наприклад, отримані такі антитіла проти респіраторно-синцитіального вірусу; ФНП- α для пригнічення запалення при сепсисі, CD20+-лімфоцитів для лікування ревматоїдного артрити і системного червоного вовчаку. Нижче перераховані деякі варіанти використання моноклональних антитіл:

- антитіла до TNF- α - адаліумаб (хуміра) вводять п/ш у живіт або передню поверхню стегна у дозі 40 мг/0,8 мл, 1 раз на 2 тижні..
- антитіла проти CD20 В-лімфоцитів для імуносупресії - рітуксимаб (мабтера) призначають по 500 мг 1 раз на тиждень, в/в краплинно.
- антитіла проти активованих лімфоцитів - лефлуномід (лефно, арава) блокує синтез піримідину в призначають 100 мг 1 раз на добу впродовж 3 днів, потім по 20 мг 1 раз на добу.
- антитіла проти рецепторів до інтерлейкіну-1 - анакінра (кенерет) призначають всередину по 100 мг 1 раз на день; тоцилизумаб (актебра) –антитіло до рецептору IL-6, вводять в/в в дозі 8 мг/кг 1 раз на тиждень (завершена III фаза випробувань та подана заявка в FDA на отримання ліцензії на застосування) при лікуванні ревматоїдного артрити;
- антитіла проти IgE – при важких алергічних реакціях (ксолар).

Препарати кісткового мозку, лейкоцитів і селезінки

Мієлопід отримують з культури кістково-мозкових клітин свиней. Він містить імуномодулятори кістково-мозкового походження - мієлопептиди. Мієлопід стимулює протипухлинний імунітет, фагоцитоз, клітини-антитілопродуценти, проліферацію гранулоцитів і макрофагів у кістковому мозку. Мієлопід використовується при лікуванні септичних, затяжних і хронічних інфекційних захворювань бактерійної природи, вторинних імунодефіцитів, оскільки має здатність підсилювати синтез антитіл у присутності антигенів. Мієлопід (флакон 5 мг) вводять в/м, щодня або через день. Разова доза 0,04 - 0,06 мг/кг. Курс терапії складається з 3 - 10 ін'єкцій, що виконуються через день.

Лейкоцитарний чинник перенесення («трансфер-чинник») група біологічно активних речовин, що екстрагуються з лейкоцитів здорових

або імунізованих донорів за допомогою багатократних послідовних заморожувань і розморожувань. Трансфер-фактори підсилюють гіперчутливість сповільненого типу до конкретних антигенів. Препарат перешкоджає розвитку імунологічної толерантності, підсилює диференціювання Т-клітин, хемотаксис нейтрофілів, утворення інтерферонів, синтез імуноглобулінів (в основному класу М). Разова доза складає для дорослих 1 - 3 одиниці сухої речовини. Використовується у лікуванні первинних імунодефіцитів, особливо макрофагального типу і терапії вторинних імунодефіцитів лімфоїдного типу (при дефектах диференціювання і проліферації Т-клітин, порушенні хемотаксису і презентації антигенів).

Цитокіни – група біологічно активних глікопептидів-медіаторів, що виділяються імунокомпетентними клітинами, а також фібробластами, клітинами ендотелію, епітелію. Основні напрями цитокінотерапії:

- пригнічення продукції цитокінів запалення (ІЛ-1, ФНП- α) за допомогою протизапальних засобів і моноклональних антитіл;
- корекція цитокінами недостатності імунореактивності (препарати ІЛ-2, ІЛ-1, інтерферони);
- посилення цитокінами імуностимулюючого ефекту вакцин;
- стимуляція цитокінами протипухлинного імунітету.

Беталейкін – рекомбінантний ІЛ-1 β , випускається в ампулах по 0,001; 0,005 або 0,0005 мг (5 ампул). Стимулює лейкопоез при лейкопеніях, викликаних цитостатиками і опромінюванням, диференціювання імунокомпетентних клітин. Застосовують в онкології, при післяопераційних ускладненнях, затяжних гнійно-септичних інфекціях. Вводять в/в краплинно у дозі 5 нг/кг для імуностимуляції; 15 - 20 нг/кг для стимуляції лейкопоезу щодня на 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду протягом 1-2 годин. Курс - 5 інфузій.

Ронколейкін - рекомбінантний ІЛ-2. Стимулює проліферацію Т-лімфоцитів, активує їх, внаслідок чого вони стають цитотоксичними, кілерними клітинами, при цьому їх літичні можливості розширюється, і вони стають здатними знищувати патогенні мікроорганізми і малігнізовані клітини. Підсилює утворення імуноглобулінів В-лімфоцитами, активує функцію моноцитів і тканинних макрофагів. Показання: ознаки імунодефіциту, гнійно-запальні захворювання, сепсис, перитоніт, абсцеси і флегмони, піодермії, туберкульоз, гепатит, СНІД, онкологічні захворювання. При сепсисі вводять по 0,25 – 1 мг (25 тис. – 1 млн. МО) у 200 - 400 мл 0,9% розчину хлориду натрію в/в краплинно із швидкістю 1-2 мл/хв. протягом 4 - 6 год., при онкологічних захворюваннях – 1 - 2 млн

Од 2 - 5 разів з інтервалами 1 - 3 дні, по 25000 МО у 5 мл фізіологічного розчину вводять при синуситах у верхньощелепну або лобову пазухи; інсталяції в уретру при хламідіозі щодня по 50 тис. МО (14 - 20 діб); перорально при їрсинеозах і діареях по 500 тис. - 2500000 МО у 15 - 30 мл дистильованої води натщесерце щоденно 2 - 3 дні. Ампули по 0,25 мг (250 тис. МО), 0,5 мг (500 тис. МО), 1 мг (1 млн. МО).

Нейпоген (філграстим) – рекомбінантний гранулоцитарний колоніє-стимулюючий чинник (Г-КСЧ) стимулює утворення функціонально активних нейтрофілів і частково моноцитів вже перші 24 години після введення, активує гемопоєз (для набору автокрові та кісткового мозку з метою пересадки). Застосовують при нейтропеніях, в тому числі при хіміотерапії в дозі 60 млн. Од (2 мл, 10 мкг/кг/доб.) п/ш 1 раз на добу. Якщо число нейтрофілів стає вище $1 \times 10^9/\text{л}$ 3 дня поспіль, то дозу препарату знижують до 30 млн Од (1 мл, 5 мкг/кг/доб.) п/ш. Відміну препарату проводять після того, як число нейтрофілів перевищує $1 \times 10^9/\text{л}$ ще на протязі 3 днів. Для профілактики інфекцій у дозі 30 млн Од (1 мл, 5 мкг/кг/доб.) підшкірно або в/в через 24 години після циклу лікування протягом 10 - 14 днів. При природженій нейтропенії 12 мкг/кг на добу підшкірно щодня.

Лейкомакс (молграмоцитим) – рекомбінантний гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий чинник (ГМ-КСЧ). Застосовують при лейкопеніях у дозі 1 - 10 мкг/кг/добу, підшкірно за показаннями.

Граноцит (ленограстим) – гранулоцитарний колонієстимулюючий чинник, стимулює проліферацію попередників гранулоцитів, нейтрофілів. Застосовують при нейтропеніях по 2 - 10 мкг/кг/добу протягом 6 днів.

Лейкінферон – комплекс цитокінів першої фази імунної відповіді, включає ІФН- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП- α , MIF. При бактерійних інфекціях курс лікування повинен бути інтенсивним (через день по одній ампл., в/м) і лише при відновленні імунітету – підтримуючим (2 рази на тиждень по 1 ампл., в/м).

Інтерферони

Механізм імуномодулюючої дії інтерферонів реалізується через посилення експресії рецепторів на мембранах клітин і через залучення у диференціювання. Вони активують натуральні кілери, макрофаги, гранулоцити, пригнічують пухлинні клітини. Ефекти різних інтерферонів відрізняються. Інтерферони I типу - α і β - стимулюють експресію на клітинах МНС I класу, а також активують макрофаги, фібробласти. Інтерферон-гама II типу підсилює функції макрофагів, експресію МНС II

класу, цитотоксичність NK і Т-кілерів. Біологічне значення інтерферонів не обмежується тільки вираженим противірусним ефектом, вони проявляють антибактеріальну та імуномодулюючу активність.

Класифікація інтерферонів за їх походженням представлена у таблиці 83.

Таблиця 83

Класифікація інтерферонів

Джерело інтерферону	Препарат	Клітина-мішень	Ефект
Лейкоцити	α -інтерферон (егіферон, велферон)	Інфікована вірусом клітина, макрофаги, NK, епітелій	Антивірусний, антипроліферативний
Фібробласти	β -інтерферон (фіблферон, бетаферон)	Інфікована вірусом клітина, макрофаги, NK, епітелій	Антивірусний, антипроліферативний
Т-, В-клітини чи NK-клітини	γ -інтерферон (гаммаферон, імуноферон)	Т-клітини і NK	Посилення цитотоксичності, антивірусний
Біотехнологія	рекомбінантний $\alpha 2$ -інтерферон (реоферон, інтрон А)	Теж	Теж
Біотехнологія	Ω -інтерферон	Теж	Противірусний, протипухлинний

Інтерфероновий статус імунокомпетентної людини у нормі характеризується слідовими концентраціями інтерферонів у крові (< 4 МО/мл) і на слизових оболонках, але лейкоцити здорових людей при антигенному подразненні мають виражену здатність синтезувати інтерферони. При хронічних вірусних захворюваннях (герпес, гепатит та ін.) здатність до вироблення інтерферонів у хворих знижена. Спостерігається синдром дефіциту інтерферону. В той же час у дітей у випадках первинних імунодефіцитів лімфоїдного типу інтерферонна функція лейкоцитів збережена. При антигенному стимулі у нормі виробляються всі типи інтерферонів, проте найбільше значення для місцевого противірусного імунного статусу має титр α -інтерферону.

Інтерферони у дозах до 2 млн МО надають імуностимулюючий ефект, а їх високі дози (10 млн МО) викликають імуносупресію.

Необхідно пам'ятати, що всі препарати інтерферонів можуть викликати лихоманку, грипоподібний синдром, нейтропенії і тромбоцитопенії, алопецію, дерматити, порушення функції печінки і нирок і ряд інших ускладнень.

Лейкоцитарний α -інтерферон (егіферон, валферон) використовується як профілактичний препарат у формі місцевих аплікацій на слизову оболонку в епідемічні періоди і при лікуванні ранніх стадій гострих респіраторних та інших вірусних захворювань. При вірусних ринітах необхідне введення інтраназально достатньо великої дози (3×10^6 МО) 3 рази на день у ранній період захворювання. Препарат швидко виводиться із слизом та інактивується його ферментами. Застосування його більше тижня може викликати посилення запалення. Очні інтерферонові краплі використовують при вірусних ураженнях ока.

Інтерферон- β (бетаферон) застосовують для лікування розсіяного склерозу, гальмує реплікацію вірусів у мозковій тканині, активує супресори імунної відповіді.

Людський імунний γ -інтерферон (гамаферон, інгарон) має цитотоксичні ефекти, модулює активність Т-лімфоцитів і активує В-клітини. При цьому препарат може викликати пригнічення антитілоутворення, фагоцитозу і модифікувати відповідь лімфоцитів. Ефект γ -інтерферону на Т-клітини зберігається 4 тижні. Застосовують при псоріазі, ВІЛ-інфекції, atopічному дерматиті, пухлинах.

Дози препаратів інтерферону для парентерального введення підбираються індивідуально: від декількох тисяч одиниць на 1 кг маси тіла до декількох мільйонів одиниць на 1 ін'єкцію. Курс 3 - 10 ін'єкцій. Побічні реакції: грипopodobний синдром. Випускають інтерферон гамма у флаконах по 100 тис. МО, 500 тис. МО, 1 млн. МО, 2 млн. МО.

Рекомбінантний інтерферон альфа-2b (інтрон А) призначають при наступних захворюваннях:

множинна мієлома – підшкірно 3 рази на тиждень, починаючи з дози 2×10^5 МО/м².

саркома Капоши - по 50×10^5 МО/м² підшкірно щодня, протягом 5 днів, потім слідує перерва у 9 днів, після чого курс повторюють;

злоякісна меланома - по 10×10^6 МО підшкірно 3 рази на тиждень через день, не менше 2 місяців;

волохато-клітинний лейкоз - підшкірно по 2×10^6 МО/м² 3 рази на тиждень 1 - 2 міс.;

папіломатоз, вірусний гепатит – початкова доза 3×10^6 МО/м² 3 рази на тиждень, впродовж 6 місяців після хірургічного видалення папілом і 3 - 4 місяці – при гепатиті.

Лаферон (лаферобіон) рекомбінантний α -2b інтерферон застосовують у терапії дорослих і дітей при: гострому і хронічному вірусному

гепатиті; гострих вірусних і вірусно-бактерійних захворюваннях, рино- і коронавірусній, парагрипозній інфекціях, ОРВІ; при менінгоенцефаліті; при герпетичних захворюваннях: оперізуючому лишаї, ураженні шкіри, геніталій, кератиті; гострих і хронічних септичних захворюваннях (сепсис, септицемія, остеомієліти, деструктивна пневмонія, гнійний медіастеніт); розсіяному склерозі (ін'єкції не менше чим один рік); раку нирок, молочної залози, яєчника, сечового міхура, меланомі (зокрема у дисемінованій формі); гемобластозах: волохатоклітинному лейкозі; хронічному мієлолейкозі, гострому лімфобластному лейкозі, лімфобластній лімфосаркомі, Т-клітинній лімфомі, множинній мієломі, саркомі Капоши; як засіб, який знімає інтоксикацію при опромінюванні і хіміотерапії онкологічних хворих.

Випускається лаферон по: 100 тис. МО, 1 млн. МО, 3 млн. МО, 5 млн. МО, 6 млн. МО, 9 млн. МО і 18 млн. МО.

Призначають при: герпес-зостер обколюють по ходу нерва поблизу висипання 2 - 3 млн. МО у 5 мл фіз. розчину і наносять на папули лаферон, змішаного з косметичною емульсією ЛА-КОС (або дитячим кремом) в співвідношенні 1 млн. МО лаферону на 1 - 2 см³ крему; гострому вірусному гепатиті В в/м по 1 - 2 млн. МО 2 рази на добу 10 днів; хронічному вірусному гепатиті В в/м по 5 млн. МО, 3 рази в тиждень 4 - 6 тижнів (при гіпертермічній реакції за 20 - 30 хв. до введення лаферону прийняти 0,5 г парацетамолу, за потребою прийом антипіретиків повторити через 2 - 3 години після ін'єкції лаферону); при хронічному вірусному гепатиті С в/м у дозі 3 млн. МО 3 рази на тиждень 6 місяців; при ОРВІ і грипі: в/м по 1-2 млн. МО 1 - 2 рази на день разом з інтраназальним введенням (1 млн. МО розвести у 5 мл фіз. розчину, заливати у кожен носовий хід по 0,4 - 0,5 мл 3 - 6 раз на день, розчин підігріти до 30 - 35°C); при постгрипозному менінгоенцефаліті вводити в/в 2 - 3 млн. МО 2 рази на добу (під захистом антипіретиків); при сепсисі в/м (краплинно на фізіологічному розчині) введення у дозі 5 млн. МО 5 днів і більш; при дисплазії епітелію шийки матки, папіломі вірусного і герпетичного генезису, при хламідіозі в/м 3 млн. МО 10 днів і локально: 1 млн. МО лаферону змішати з 3 - 5 см³ косметичної емульсії ЛА-КОС (або дитячого крему), наносити за допомогою аплікатора на шийку матки щодня (бажано перед сном); при кератиті, кератокон'юнктивиті, кератоувеїті парабульбарно по 0,25 - 0,5 млн. МО 3 - 10 днів і лаферон в інстиляціях: 250-500 тис. МО на 1 мл фіз. розчину 8 - 10 разів на день; при бородавках в/м по 1 млн. МО 30 днів; при розсіяному склерозі в/м 1 млн. МО 2 - 3

рази на день 10 днів, потім 1 млн. МО 2 - 3 рази на тиждень 6 місяців; при раку різних локалізацій в/м 3 млн. МО 5 днів до хірургічного втручання, потім курсами по 3 млн. МО 10 днів через 1,5 - 2 місяця; при первинно-обмеженій меланобластомі ендолімфатичне введення 6 млн. МО/м2 у комбінації з цитостатиками, підтримуюча терапія тижневими курсами: 2 млн. МО/м2 лаферону через день, 4 рази (курс - 8 млн. МО/м2) щомісячно; множинна мієлома – в/м щодня у дозі 7 млн. МО/м2 впродовж 10 днів (курс - 70 млн. МО/м2) після курсу хіміо- і гамма-терапії, підтримуюча терапія тижневими курсами у дозі 2 млн. МО/м2 в/м, 4 введення через день, протягом 6 місяців, інтервал між курсами 4 тижні; саркома Капоши в/м 3 млн. МО/м2 10 днів після цитостатичної терапії, підтримуюча терапія тижневими курсами, підшкірно 2 млн. МО/м2, 4 рази через день, 6 курсів з інтервалом 4 тижні; базально-клітинний рак підшкірне введення у зону пухлини 3 млн. МО у 1 - 2 мл води для ін'єкцій, 10 днів, повторний курс через 5 - 6 тижнів.

Роферон-А – рекомбінантний інтерферон - альфа 2 α вводять в/м (до 36 млн МО) або підшкірно (до 18 млн МО). При волохато-клітинному лейкозі - 3 млн МО/добу в/м 16 - 24 тижні; при мієломній хворобі - 3 млн МО 3 рази на тиждень в/м; саркомі Капоші і нирковоклітинній карциномі – 18 - 36 млн МО на добу; вірусному гепатиті В - 4,5 млн МО в/м 3 рази на тиждень 6 міс.

Віферон - рекомбінантний інтерферон α -2 β застосовують у вигляді свічок (по 150 тис МО, 500 тис МО, 1 млн МО), мазь (40 тис МО у 1 г). Призначають при інфекційно-запальних захворюваннях (ОРВІ, пневмонія, менінгіт, сепсис та ін.), при гепатитах, при герпесі шкіри і слизових оболонок - 1 раз на день або через день у свічках; при герпесі – додатково змащують уражені ділянки шкіри маззю 2 - 3 рази на добу. Дітям свічки по 150 тис МО 1 x 3 рази через 8 годин 5 днів. При гепатитах – по 500 тис. МО.

Реаферон (інтераль) рекомбінантний інтерферон α 2 призначають при гепатиті В, вірусному менінгоенцефаліті внутрішньом'язово по 1 - 2x106 МО 2 рази на день 5 - 10 днів, потім дозу знижують. При грипі, кору може застосовуватися інтраназаль-Ко; при генітальному герпесі - мазь (0,5x106 МО/г), оперізувальному - внутрішньом'язово по 1x106 МО на день 3 - 10 днів. Використовують також для лікування пухлин.

Пегільований інтерферон (пег-ІФН), на відміну від звичайних (короткоживучих) ІФН, істотно довше підтримує концентрацію в організмі людини, тобто володіє пролонгованою активністю. Існують два види

пег-ІФН: пегінтерферон альфа-2α і пегінтерферон альфа-2β. Ці препарати складають «золотий стандарт» лікування гепатиту С в якості противірусної терапії спільно з рибавирином.

Приставка пег- в назві «пегільований інтерферон» (скорочення від «імені» хімічної речовини біс-монометоксиполіетиленгліколю) означає, що пегільований інтерферон - це інтерферон з доданою молекулою бісмонетоксиполіетиленгліколю. Сам по собі бісмонетокси-поліетиленгліколь не має практично ніякого ефекту на перебіг гепатиту С, але, він є співникон інтерферону і призводить до збільшення тривалості його дії. Таким чином, відмінна особливість пегільованого інтерферону - його більш тривала дія, тому хворому роблять ін'єкції 1 раз на тиждень, а не 3 рази на тиждень, як при лікуванні неpegільованим інтерфероном. Оскільки пегінтерферон залишається в організмі людини довше і його дія завдяки поліетиленгліколю посилюється, при його застосуванні можна очікувати кращих результатів, причому без посилення побічних ефектів.

Пегільовані інтерферони як у складі монотерапії, так і в поєднанні з рибавирином дозволяють досягти стійкого вірусологічного відповіді (СВВ) до 60% (у пацієнтів з генотипом 1) і до 85% для хворих з генотипами вірусу 2 і 3 гепатиту С. Для пацієнтів з генотипом вірусу 1 до цієї схеми буде додаватися третій компонент - інгібітор протеази, який дозволяє покращити ефективність і знизити тривалість лікування.

Pegasis® - пегільований інтерферон-альфа 2a (pegylated interferon alpha 2a - Pegasys). *Pegasis*® призначається в дозі 180 мкг, незалежно від маси тіла. При виникненні серйозних побічних реакцій можлива модифікація дози до 135 мкг, а в особливих випадках - до 90 мкг або 45 мкг. Доза рибавіріну становить 1000 мг/добу для пацієнтів з масою тіла до 75 кг і 1200 мг/добу при її величині більше 75 кг для генотипів 1 і 4 і 800 мг (незалежно від маси тіла) для генотипу 2 і 3. Добову дозу рибавіріну поділяють на 2 прийоми, тривалість терапії така ж, як і пег-інтерфероном.

PegIntron® - пегільований інтерферон-альфа 2 b (pegylated interferon alpha 2b - Peg-Intron). *PegIntron*® призначається з розрахунку 1,5 мг на 1 кг маси тіла / тиждень. Доза рибавіріну розраховується, виходячи з маси тіла: менше 65 кг - 800 мг/добу, 65-85 кг - 1000 мг/добу, 86-105 кг - 1200 мг/добу, більше 105 кг - 1400 мг/добу.

В даний час до стандартної противірусної терапії інтерферонами і рибавирином планується додавання третього компоненту - інгібітора протеази, який дозволяє суттєво покращити ефективність і знизити тривалість лікування. Найбільш перспективними інгібіторами протеази є

телапревір (telaprevir) і боцепревір (bocoprevir). Так, наприклад, дослідження з телапревіру показали, що його додавання протягом 12 тижнів до стандартної схеми лікування у хворих з першим генотипом вірусу істотно підвищує відсоток СВВ. Крім того, передбачається, що застосування телапревіра дозволить добитися скорочення термінів лікування хворих з генотипом 1 з 48 до 24 тижнів. В інших дослідженнях, більше половини пацієнтів, яким не вдалося позбутися від вірусу при використанні лише двох препаратів, вилікувалися, додавши до свого лікування препарат bocoprevir. У пацієнтів, у яких був рецидив, повторне лікування трьома препаратами було успішним в 75%, в той час як у тих, хто брав лише два препарати, лікування було ефективним в 29% випадків. Використання телапревіра і боцепревіра в ЄС і США планувалося розпочати в 2012 році.

Іншим перспективним напрямком у лікуванні гепатиту С є розробка інгібіторів полімерази. В одному з досліджень показано, що додавання інгібітору R7128 до стандартної терапії у пацієнтів, що раніше не відповідали на лікування, приводило до досягнення СВВ у більшості хворих. Зараз проводяться дослідження зі спільного застосування інгібітора полімерази і інгібітора протеази у хворих на хронічний гепатит С.

Терміни лікування хронічного вірусного гепатиту С знаходяться в межах 16 - 72 тижнів. Оптимальна тривалість лікування залежить від генотипу вірусу гепатиту С: при інфікуванні 1-м і 4-м генотипом вона становить 48 тижнів, при 2-м і 3-м - 24 тижні.

Тривалість лікування може бути скорочена з 24 до 16 тижнів для генотипів 2 і 3 або з 48 до 24 тижнів для генотипів 1 і 4 у пацієнтів з хорошою швидкою вірусологічною відповіддю через 4 тижні лікування при початково-низькому вірусному навантаженні, відсутності вираженого фіброзу печінки. З іншого боку, тривалість терапії може бути збільшена, залежно від проміжних результатів лікування до 72 тижнів (у пацієнтів з частковою ранньою вірусологічною відповіддю (зниження рівня РНК HCV на 2 і більше десяткових логарифма до 12 тижня лікування), з ко-інфекцією ВІЛ та з просунутим фіброзом печінки. Зміна термінів лікування та дозування препаратів, в залежності від проміжних результатів називається «відповідно орієнтованою терапією» або терапією, керованою вірусологічною відповіддю. Терапія, керована вірусологічною відповіддю, дозволяє індивідуалізувати лікування для кожного конкретного пацієнта, визначає тривалість терапії в залежності від вірусного навантаження пацієнта на початковому рівні і наявності вірусологічної відповіді під час проведення терапії.

При проведенні антиретровірусної терапії необхідно регулярно перевіряти рівень лейкоцитів крові та визначати абсолютну кількість нейтрофілів. Також в загальному аналізі крові потрібно перевіряти рівень тромбоцитів і гемоглобіну. При досягненні критичних значень потрібна модифікація дози або відміна препаратів. Рекомендації щодо корекції дози інтерферону представлені в таблиці 84.

Таблиця 84

Рекомендації щодо корекції дози інтерферону

Лабораторні показники	Рекомендації щодо корекції дози препарату
Лейкоцити < $1,5 \times 10^9/\text{л}$	Зниження дози інтерферону-альфа на 50% і повторне визначення кількості лейкоцитів
< $1 \times 10^9/\text{л}$	Відміна інтерферону-альфа до відновлення кількості лейкоцитів
Абсолютне число нейтрофілів* < $0,75 \times 10^9/\text{л}$	Інтерферон-альфа: зниження дози на 50% і повторне визначення кількості нейтрофілів
< $0,50 \times 10^9/\text{л}$	Відміна інтерферону-альфа до відновлення кількості нейтрофілів
Тромбоцити** < $80 \times 10^9/\text{л}$	Інтерферон альфа-2 β : зниження дози на 50% і повторне визначення кількості тромбоцитів
< $50 \times 10^9/\text{л}$	Інтерферон альфа-2 α : зниження дози і повторне визначення кількості тромбоцитів Відміна інтерферону альфа-2 β до відновлення кількості тромбоцитів

Примітка: * якщо доза підтримується не за рекомендаціями виробника, необхідно частіше визначати абсолютне число нейтрофілів і проконсультувати пацієнтів про наслідки нейтропенії. У пацієнтів з цирозом печінки, після трансплантації печінки, з коінфекцією ВІЛ/ВГС при збереженні нейтропенії, незважаючи на зниження дози, необхідно призначити гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор.

** Якщо доза підтримується не за рекомендаціями виробника, необхідно частіше визначати кількість тромбоцитів, а також ретельно стежити за симптомами кровотечі або гематоми.

Біостимулятори різного походження

Багато сигналів, зв'язуючі ЦНС і імунну систему передаються біологічно активними речовинами, що виконують у ЦНС функції нейтромедіаторів і нейромоделюляторів, а у периферичних тканинах – функції гормонів. До них відносять: *гормони, біогенні аміни і пептиди*. Нейрорегуляторні біологічні медіатори і гормони впливають на диференціювання лімфоцитів і їх функціональну активність. Наприклад, аденогіпофіз секретує

такі імунотропні медіатори як соматотропін, адрено-кортикотропний гормон, гонадотропні гормони, групу тиреотропних гормонів, а також спеціальний гормон - *чинник зростання тимоцитів*.

Гепарин – мукополісахарид, стимулює гемопоез, підсилює вихід лейкоцитів з кістково-мозкового депо і підвищує функціональну активність клітин, підсилює проліферацію лімфоцитів у лімфовузлах, підвищує резистентність еритроцитів периферичної крові до гемолізу. У дозах 5 - 10 тис. Од має фібринолітичний, дезагрегууючий тромбоцити і слабкий імуносупресивний ефект, підсилює дію стероїдів і цитостатиків. При внутрішньошкірному застосуванні у декілька точок у малих дозах від 200 до 500 Од надає імунорегулюючий ефект – нормалізує понижений рівень лімфоцитів, їх спектр субпопуляції; надає при цьому стимулюючий ефект на нейтрофіли.

Вітаміни

Під впливом вітамінів змінюється активність біохімічних процесів у клітинах, у тому числі і імунологічних. Деякі форми імунологічної недостатності асоціюються з дефіцитом тих або інших вітамінів. Прикладом може бути первинна форма дефекту фагоцитозу - синдром Чедіак-Хігасі. При цьому захворюванні прийом вітаміну С у дозі 1 г на добу протягом декількох тижнів активує ферментні окислювально-відновні системи фагоцитів (нейтрофілів і макрофагів) до стадії компенсації їх бактерицидної функції.

Аскорбінова кислота нормалізує активність Т-лімфоцитів і нейтрофілів у хворих з початково-пониженими показниками. Проте її високі дози (10 г) викликають імунодепресію.

Вітамін Е - (токоферолу ацетат, α -токоферол) міститься у соняшниковій, кукурудзяній, соєвій, обліпиховій олії, в яйцях, молоці, м'ясі. Має антиоксидантні та імуностимулюючі властивості, застосовують при м'язовій дистрофії, порушенні статевої функції, при хіміотерапії. Призначають всередину і внутрішньом'язово по 0,05 - 0,1 г на добу 1 - 2 міс. Призначення вітаміну Е у добовій дозі 300 МО 6 - 7 днів перорально збільшує кількість лейкоцитів, Т- і В-лімфоцитів. У комбінації з селеном вітамін Е збільшує кількість антитілоутворюючих клітин. Вважають, що вітамін Е змінює активність ліпо- і циклооксигенази, підсилює продукцію ІЛ-2 та імунітет, пригнічує зростання пухлин. Токоферол у дозі 500 мг щодня нормалізує показники імунного статусу.

Цинк ацетат (10 мг 2 рази на день, 5 мг до 1 місяця) є стимулятором антитілогенезу і гіперчутливості сповільненого типу. Цинк-тимулін

вважається одним з основних гормонів тимусу. Препарати цинку підвищують резистентність до респіраторних інфекцій. При дефіциті цього мікроелементу визначається кількісний дефіцит антитіло-продукуючих клітин, дефекти синтезу субкласу IgG2 і IgA. Описана окрема форма первинної імунологічної недостатності - "ентеропатичний акродерматит з комбінованою імунологічною недостатністю", яка майже цілком корегується прийомом препаратів цинку, наприклад, сульфату цинку. Прийом препарату здійснюється постійно. Окисел цинку призначають у порошку після їди з молоком, соками. При акродерматиті – 200 - 400 мг на добу, потім - 50 мг/добу. Для грудних дітей 10 - 15 мг/добу, підліткам і дорослим – 15 - 20 мг/добу. Профілактично - 0,15 мг/кг/добу.

Літій має імунотропний ефект. Хлорид літію у дозі 100 мг/кг або карбонат літію у віковій дозі на прийом, викликають імуномодуючий ефект при імунологічній недостатності, обумовленій дефіцитом цього мікроелементу. Літій підсилює гранулоцитопоез, продукцію колоніє-стимулюючого чинника кістково-мозковими клітинами, що використовується у терапії гіпопластичних станів кровотворення, нейтропеніях і лімфопеніях. Активує фагоцитоз. Схема застосування препарату: дозу поступово підвищують з 100 мг до 800 мг/добу, а потім знижують до початкової.

Фітоімуномодулятори

Настої, відвари трав мають імуномодуючу (імуностимулюючу) активність.

Елеутерокок при нормальному імунному статусі не змінює показники імунітету. Має інтерферогенну активність. При дефіциті числа Т-клітин нормалізує показники, підсилює функціональну активність Т-клітин, активує фагоцитоз, неспецифічні реакції імунітету. Застосовують по 2 мл спиртного екстракту за 30 хвилин до їди 3 рази на день, 3 - 4 тижня. У дітей для профілактики рецидивів ОРЗ по 1 краплі/1 рік життя 1 - 3 рази на добу 3 - 4 тижні.

Женьшень підвищує працездатність і загальну опірність організму до захворювань і несприятливих дій, не викликає шкідливих побічних явищ і може застосовуватися тривалий час. Корінь женьшеню - сильний збудник ЦНС, не має негативних ефектів, не порушує сон. Препарати женьшеню стимулюють тканинне дихання, збільшують газообмін, покращують склад крові, нормалізують ритм серця, підвищують світлочутливість очей, прискорюють процеси загоєння, пригнічують життєдіяльність деяких бактерій, підвищують стійкість до радіації. Препарати з нього рекомендується застосовувати в осінньо-зимовий період. Найбільш

стимулюючий ефект спостерігається при використанні порошку женьшеню і настою на спирті 40 градусів. Разове дозування складає 15 - 25 крапель спиртної настоянки (1:10) або 0,15 - 0,3 г порошку женьшеню. Приймати 2 - 3 рази на день до їди курсами по 30 - 40 днів, після чого зробити перерву.

Наполяжи суцвітть ромашки аптечної містить ефірні олії, азулен, антимісову кислоту, гетерополісахариди, що мають імуностимулюючу здатність. Використовують настій ромашки для підвищення активності імунної системи після переохолодження, при тривалих стресових ситуаціях, в осінньо-весняний період для профілактики простудних захворювань. Настій приймають всередину по 30 - 50 мл 3 рази на день протягом 5 - 15 днів.

Ехінацея (Echinacea purpurea) надає імуностимулюючу, протизапальну дію, активує макрофаги, секрецію цитокінів, інтерферонів, стимулює Т-клітини. Застосовують для профілактики простудних захворювань в осінньо-весняний період, а також для лікування вірусних і бактерійних інфекцій верхніх дихальних шляхів, сечостатевого тракту та ін. Рекомендується 40 крапель 3 рази на день, розбавлені водою. Підтримуючі дози – 20 крапель 3 рази на день перорально протягом 8 тижнів.

Імунал – настій 80% соку ехінацеї пурпурної, 20% етанолу. Призначають по 20 крапель всередину кожні 2 - 3 години при ОРЗ, грипі, потім 3 рази на день. Курс 1 - 8 тижнів.

Біостимулятори - адаптогени: настоянка лимоннику, відвари і настої низки, чистотілу, календули, фіалки трибарвної, солодкового кореня і кульбаби мають імунокоригуючий ефект. Існують препарати: гліцерам, ліквіритон, еліксир грудний, калефлон.

Бактеріоімуноterapia

Дисбіози слизових оболонок відіграють важливу роль у патології. Антибіотикотерапія, цитостатична і променева терапія викликають порушення біоценозу слизових оболонок, у першу чергу кишечника, і тоді виникають дисбактеріози. Пробіотичні лактобактерії і біфідобактерії, колібактерії, виділяючи коліцини, пригнічують зростання патогенних бактерій. Проте важливе не тільки пригнічення патогенних бактерій і грибів, але і те, що при дисбіозі виникає недостатність, необхідних біологічно активних речовин, що продукуються нормальною флорою: вітамінів (В12, фолієвої кислоти), ліпополісахаридів кишкової палички, які стимулюють активність системи імунітету та ін. У результаті дисбактеріози супроводжуються імунодефіцитом. Тому препарати природної

флори використовуються для відновлення нормального біоценозу кишечника, що відіграє важливу роль у стимуляції функцій імунної системи.

Грампозитивні лактобактерії і біфідобактерії стимулюють проти-інфекційний і протипухлинний імунітет, індукують толерантність при алергічних реакціях. Вони безпосередньо викликають помірне виділення цитокінів імунокомпетентними клітинами. У результаті посилюється синтез секреторного IgA. З іншого боку, лактобактерії, проникаючи через слизову оболонку, можуть бути причиною інфекції та індукувати системну імунну відповідь, тому пробіотичні бактерії служать сильними імуномодуляторами, особливо в імунодефіцитному організмі. Препарати живих бактерій не застосовують одночасно з антибіотиками і хіміопрепаратами, що пригнічують їх зростання.

Лактобактерії – антагоністи патогенних мікробів, виділяють ферменти і вітаміни. Рекомендується призначати спільно із специфічними бактеріофагами, що пригнічують патогенну флору. Недоцільно застосовувати їх при кандидозах, оскільки їх кислоти підсилюють зростання грибів.

Біфідумбактерін сухий – висушені живі біфідобактерії. Дорослим по 5 пігулок 2 - 3 рази на день за 20 хв. до їди. Курс до 1 міс. Дітям – у флаконах, розводять теплою кип'яченою водою (1 пігулка: 1 чайну ложку) по 1 - 2 дози 2 рази на день. Застосовують при дисбактеріозах, ентеропатіях, штучному вигодовуванні дітей, лікуванні недоношених, гострих кишкових інфекцій (дизентерія, сальмонельоз та ін.), хронічних захворюваннях кишечника (гастрит, дуоденіт, коліт), променевій і хіміотерапії пухлин, кандидозних вагінітах, непереносимості їжі і харчової алергії, дерматитах, екземі, нормалізації мікрофлори слизової оболонки ротової порожнини при стоматитах, парадонтитах, цукровому діабеті, хронічних захворюваннях печінки і підшлункової залози, роботі у шкідливих і екстремальних умовах.

Біфікол сухий – живі висушені біфідобактерії та кишкова паличка vrt7. Дорослим і дітям старше за 3 роки – за 20 - 30 хв. до їди по 3 - 5 табл. 2 рази на день, запивати водою. Курс 2 - 6 тижнів.

Біфіформ містить не менше 107 Bifidobacterium lobjum, а також 107 Eп-fgrococcus faecium у капсулах. При дисбактеріозі I - II ступеня по 1 капсулі 3 рази на день, курс 10 днів, при дисбактеріозі II - III ступеня збільшення курсу до 2 - 2,5 тижнів.

Лінекс – комбінований препарат, містить три компоненти природної мікрофлори з різних відділів кишечника: у одній капсулі - 1,2x107 живих

ліофілізованих бактерій *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus*, *Cl. dophilus* і *Str. faecium* стійких до антибіотиків і хіміопрепаратів. Підтримують мікробіоценоз у всіх відділах кишечника - від тонкої кишки до прямої. Призначають: дорослим по 2 капсули 3 рази на день запиваючи кип'яченою водою, молоком; дітям до 2-х років – по 1 капсулі 3 рази на день, запиваючи рідиною або змішуючи з нею вміст капсули.

Колібактерін сухий – висушена жива кишкова паличка, штам М - 17, що є антагоністом для патогенних мікробів, стимулює імунітет, а також ферменти і вітаміни.. Дорослим 3 - 5 табл. 2 рази на день за 30 - 40 хв до їди, запивають лужною мінеральною водою. Курс 3 тижнів – 1,5 міс.

Біфікол – комбінований препарат.

Бактисубтіл – споробактерії культури ГР-5832 (АТСС 14893) 35 мг - 109 спор, застосовують при діареях, дисбіозах по 1 капс. 3 - 10 разів на добу за 1 годину до їди.

Ентерол-250, на відміну від бактеріовміщуючих препаратів, має у складі дріжджі-сахароміцети (*Saccharomycetes boulardii*), які служать антагоністами патогенних бактерій і грибів. Рекомендується при діареях, дисбактеріозах, може застосовуватися у поєднанні з антибактеріальною терапією. Призначають дітям до 3-х років по 1 капсулі 1 - 2 рази на добу 5 днів, дітям старше за 3-и роки і дорослим по 1 капсулі 2 рази на добу 7 - 10 днів.

Хілак-форте містить продукти метаболічної активності пробіотичних штамів лактобацил і нормальних мікроорганізмів кишечника - кишкової палички і фекального стрептокока: молочна кислота, амінокислоти, коротколанцюгові жирні кислоти, лактоза. Сумістимо з прийомом антибіотиків. Не рекомендується одночасне застосування антацидних препаратів із-за можливої нейтралізації молочної кислоти, що входить у склад Хілак-форте. Призначають у дозі 20 - 40 крапель 3 рази на день, протягом 2 - 3 тижнів (дітям грудного віку 15 - 30 крапель 3 рази на добу), приймають у невеликій кількості рідини до або під час їди, виключаючи молоко і молочні продукти.

Гастрофарм – живі ліофілізовані клітини *Lactobacillus bulgaricus* 51 і метаболіти їх життєдіяльності (молочна і яблучна кислоти, нуклеїнові кислоти, ряд амінокислот, поліпептиди, полісахариди). Всередину, 3 рази на добу, розжовуючи з невеликою кількістю води. Разова доза для дітей складає 1/2 пігулки, для дорослих – 1 - 2 пігулки.

Основні критерії призначення імунотропних препаратів

Підстава для проведення імунотерапії є результатом клініко-імунологічного дослідження. На підставі даних цього обстеження можна виділити 3 групи людей:

1. Особи, що мають клінічні ознаки порушення імунітету і зміни імунологічних показників.

2. Особи, що мають клінічні ознаки порушення імунної системи за відсутності змін імунологічних показників, що виявляються за допомогою звичайних лабораторних тестів.

3. Особи, що мають тільки зміни імунологічних показників, без клінічних ознак недостатності імунної системи.

4. Основні лікарські імунотропні препарати, дозволені до медичного застосування у західних країнах і Японії, приведені в таблиці 85, а препарати дозволені до медичного застосування в Україні і Росії наведені в табл. 86.

Таблиця 85

Імунотропні лікарські засоби, дозволені до медичного застосування у західних країнах і Японії

Препарат	Походження	Клінічне застосування
<i>Препарати мікробного походження</i>		
БЦЖ (США, Європа)	Живі мікобактерії	Рак сечового міхура
Піцибаніл (Японія)	Екстракт <i>Sir. Pyrogenes</i>	Рак шлунку
Крестин (Японія)	Грибковий полісахарид	Теж
Лентинан (Японія)	Грибковий полісахарид	Теж
Біостин (Європа)	Екстракт <i>KL Pneumoniae</i>	Запальні захворювання легень
Бронхо-Ваксон (Європа)	Екстракт з 8 видів бактерій	Запальні захворювання легень
<i>Препарати тимусу</i>		
Тимостимулін (Європа)	Екстракт з суміші тимічних пептидів	Рак, інфекції
Тактивін (Росія)	Екстракт з суміші тимічних пептидів	Рак, інфекції
Тимол-увокал (Німеччина)	Екстракт з суміші тимічних пептидів	Рак, інфекції
Тимодулін (Італія)	Екстракт з суміші тимічних пептидів	Рак, інфекції
<i>Хімічно чисті препарати</i>		
Ромуртид (Японія)	Мурамідпептид	Стимуляція лейкопоезу
Тимопептин ТР-5	Пентапептид	Ревматоїдний артрит, інфекції і рак
Левамізол (США)	Фенідимідотіазол	Рак
Інозин пранобекс (Європа)	Інозин солевий комплекс	Інфекції
Політан (Франція)	Полінуклеотид	Рак молочних залоз

Таблиця 86

Імунотропні лікарські засоби, дозволені до
медичного застосування в Україні і Росії

Препарат	Походження	Клінічне застосування
<i>Препарати мікробного походження</i>		
Пірогенал	Ліпополісахарид Ps. Aeruginosa	Хронічні інфекції, псоріаз, дерматоз
Продігіозан	Ліпополісахарид B. ProdIgiolum	Хронічні інфекції, рани, що довготривало не загоюються
Рібомуніл	Рібосоми, K1. pneumoniae, Str. pneumoniae, Str. Pyo- genes, H. Influenzae, S. pneu- moniae	Хронічні захворювання ле- гень
Нуклеїнат натрію	Натрієва соль нуклеїнової кислоти	Хронічні вірусні і бактері- альні інфекції
<i>Препарати тимусу</i>		
Тактивін	Поліпептиди з тимусу круп- ної рогатої худоби	Захворювання з ураженням Т- системи імунітету, аутоімунні процеси, лімфопроліфера- тивні захворювання
Тималін	Теж	Захворювання з ураженням Т-системи
Тимоптін	Теж	Захворювання з ураженням Т-системи
Тимактід	Теж	Захворювання з ураженням Т-системи
Тимостимулін	Екстракт тимусу	Захворювання з ураженням Т-системи
Вилозен	Екстракт вілочкової залози (тимусу)	Алергічні захворювання верхніх дихальних шляхів
<i>Пептиди, синтезовані з клітин кісткового мозку</i>		
Мієлопід	Пептиди кісткового мозку	Захворювання з ураженням гуморального імунітету
Молграмостін (лейкомакс)	Цитокін, колонієсти-му- люючий фактор	Лейкопенії
Реоферон	Рекомбінантний α -інтерфе- рон	Вірусні інфекції, пухлини

Продовження таблиці

Препарат	Походження	Клінічне застосування
<i>Синтетичні і (або) хімічно чисті препарати</i>		
Левамізол		Первинні, вторинні імунодефіцити, пухлини, автоімунні процеси
Дуцифон		Захворювання з ураженням Т-системи імунітету
Гимоген	Глутаміл-триптофан	Захворювання з ураженням Т-системи імунітету
Лікопід	Глюкозамініл мураміл дипептид	Гострі і хронічні гнійно-запальні процеси, хронічні захворювання легенів, псоріаз
Полудан	Поліаденіл-уриділова кислота	Вірусні захворювання очей
Леакадин	2-карбомолазирідин	Лейкопенія, тромбоцитопенія
Кемантан	Адамантанова сполука	Вторинні імунодефіцити, синдром хронічної втоми

Хворі 1 гр. повинні отримувати імунотерапію. Аналіз імуноної системи осіб 2 гр. дозволяє виявити дефект фагоцитарної, Т- В-систем імунітету, систем комплементу і причину імунологічної недостатності. Хворі, що мають ознаки імунологічної недостатності, також повинні отримувати ІТЛС.

По клінічних проявах можна поставити попередній діагноз і зробити припущення про рівень пошкодження імуноної системи. Наприклад, часті бактерійні інфекції, такі як отити і пневмонії, найчастіше є результатом дефекту в гуморальній ланці імунітету, тоді як грибові та вірусні інфекції зазвичай свідчать про переважний дефект у Т-системі імунітету.

На підставі клінічної картини може бути зроблене припущення про недостатність у системі секреторного IgA, за різною чутливістю організму до патогенних мікробів можна судити про дефект у біосинтезі субкласів IgG, про дефекти у системі комплементу і фагоцитозу. Не зважаючи на відсутність видимих змін показників імуноної системи у хворих 2 гр., проведення ним курсу імунотерапії повинно здійснюватися під контролем оцінки імуноного статусу. Відносно осіб 3 гр. виникає питання, чи приведуть виявлені зміни до розвитку патологічного процесу або компенсаторних можливостей організму в цілому та імуноної системи, зокрема, не дадуть їм розвинутися. Цей контингент пацієнтів потребує проведення імунологічного моніторингу.

Головною мішенню дії препаратів мікробного походження служать клітини моноцитарно-макрофагальної системи, природним завданням яких є елімінація мікробу з організму. Вони підсилюють функціональну активність цих клітин, стимулюючи фагоцитоз і мікробіцидність. Паралельно з цим відбувається і активація цитотоксичної функції макрофагів, що виявляється їх здатністю руйнувати *in vivo* пухлинні клітини. Активовані моноцити і макрофаги починають синтезувати цитокіни: IL-1, IL-3, TNF- α , GM-CSF та ін. Наслідком цього є активація як гуморальної, так і клітинної ланки імунітету.

Мішенню для дії препаратів тимічного походження є Т-лімфоцити, що виявляються індукцією синтезу Т-клітинами цитокінів і посиленням проліферації, диференціювання і цитотоксичних властивостей.

Мішенню для дії препаратів кістково-мозкового походження служать В-лімфоцити, що посилюють синтез антитіл.

Вибір імуномодулюючого препарату і схеми його застосування визначаються лікарем-імунологом залежно від тяжкості основного захворювання, супутньої патології, типу виявленого імунологічного дефекту.

Показання до імуномодулюючої (імунокоригуючої) терапії виникають за наявності імунопатології:

- рецидивів змішаної інфекції у зв'язку з імунодефіцитом;
- затяжних і хронічних інфекційно-запальних захворювань, при яких передбачається наявність імунодефіциту;
- алергічних захворювань з недостатністю імунітету.

Імуномодулятори зазвичай не дають ефекту у хворих з первинними генетично детермінованими формами імунодефіциту. Проте при вторинних імунодефіцитах імуномодулююча терапія може виявитися найбільш оптимальним методом відновлення функції системи імунітету і імунореабілітації.

Показання до імуномодулюючої терапії формуються не тільки на підставі клінічних даних про хворого, але і на змінених лабораторних імунологічних показниках.

Для багатьох імуномодулюючих препаратів встановлена залежність спрямованості їх ефекту від дози. Один і той же препарат залежно від дози, способу застосування і клінічного стану хворого має протилежні ефекти: підсилює або пригнічує функції імунної системи.

Правила призначення імунотропних препаратів

При ураженні клітин моноцитарно-макрофагальної системи призначають поліоксидоній у дозі від 6 до 12 мг; лікопід у дозі 1 мг, 10 мг. При найбільш важких формах ураження використовуються препарати гранулоцитарно-макрофагальних колонієстимулюючих чинників: молграмостим (лейкомакс) 150 мкг, 300 мкг, 400 мкг; філграстим (нейпоген) 300 мкг, 480 мкг. Для замісної терапії застосовується лейкомаса.

При дефектах клітинної ланки імунітету застосовується один з наступних препаратів: поліоксидоній у дозі від 6 до 12 мг; тактивін у дозі 0,01% розчин - 1 мл підшкірно; тимоптин у дозі 100мкг; тимоген 0,01% розчин - 1 мл в/м; тималін 10 мг в/м 1 раз на день або через день.

При порушенні синтезу антитіл В-лімфоцитами показані - мієлопид 0,003 г; поліоксидоній у дозі від 6 до 12 мг.

При порушенні гуморального імунітету (α - або гіпогамаглобулінемії) проводиться замісна терапія препаратами імуноглобулінів: сандоглобулін 1,0; 3,0; 6,0 і 12 г у флаконі; октагам 50, 100, 200 мл у флаконі; інтраглобін 2,5 г; 5,0 г; імуноглобулін нормальний людський для в/в введення 25 мл; біавен 1,0; 2,5 та препарати, що містять IgM: пентаглобін 5% - 10,0 мл; 20,0 мл; 50,0 мл. Замісна терапія проводиться у режимі насичення (рівень імуноглобуліну G не менше 400 мкг/мл), підтримуюча терапія - під контролем лікаря-імунолога.

Основи імунотерапії вірусних інфекцій:

1. Активация внутріклітинного противірусного захисту (інтерферон).
2. Активация фагоцитозу і кілерів (поліоксидоній).
3. Зв'язування вірусів після руйнування уражених клітин і виходу вірусних частинок у периферичну кров (специфічні гамаглобуліни, плазма крові спільно з антибіотиками і противірусними препаратами – таміфлю).
4. Збільшення синтезу противірусних антитіл (гропрінозин).

Тривалість лікування у стаціонарі від 20 до 30 днів.

Додаткова терапія – екстракорпоральні методи імунокорекції - плазмаферез, імуносорбція, екстракорпоральна імунофармакотерапія.

Вимоги до результатів лікування - припинення клінічних проявів імунної недостатності, зменшення частоти рецидивів захворювання, нормалізація або тенденція до нормалізації початково змінених показників імунітету.

Тривалість усунення імунологічних порушень складає від 30 днів до 6-9 міс. і залежить від властивостей препарату, маркерного показника і характеру захворювання.

Хвороби і ускладнення, обумовлені імунотерапією та імунопрофілактикою

В процесі імунотерапії (ІТ) і імунопрофілактики (ІП) можливе виникнення індукованих ними захворювань. Вони зазвичай обумовлені підвищенням реактивності організму і розвитком алергічних і псевдоалергічних реакцій, зниженням реактивності і розвитком імунодефіцитів, порушенням метаболізму та індукції ферментопатій. Відповідно видам ІТ розрізняють наступні захворювання:

- хвороби, викликані активною імунотерапією і ІП (поствакцинальні ускладнення, див. далі);
- хвороби, що виникли у зв'язку з пасивною ІТ (анафілактичний шок, сироваткова хвороба);
- патологія імуномодуляції: а) імунодепресивний синдром, б) синдроми імуностимуляції (алергічні, автоімунні і лімфопроліферативні захворювання), в) непередбачувані патологічні імуномодуляції (у зв'язку з порушенням експресії рецепторів або секреції імуотропних чинників);
- інші неспецифічні ускладнення (метаболічні, токсичні та ін.).

Патологія імуномодуляції, в якій слід розрізняти синдроми імунодепресії і імуностимуляції, достатньо часто зустрічається у випадках неадекватного і неправильного застосування імунотерапевтичних засобів. Використання імуномодуляторів завжди припускає пригнічення одних ланок системи імунітету при стимуляції інших. Для профілактики ускладнень важливо контролювати як супресорні, так і стимулюючі ефекти з тим, щоб вони не набували патологічного характеру.

Імунодепресія небезпечна можливістю ускладнень у вигляді бактерійної, грибкової і вірусної інфекцій. Причому чим сильніше пригнічення імунітету, тим вірогідніше їх виникнення. При місцевому застосуванні імунодепресантів ускладнення, перш за все, з'являються у вогнищі їх дії через пригнічення місцевих захисних реакцій і у зв'язку з модифікацією метаболізму тканин. Наприклад, застосування аерозолів глюкокортикостероїдів індукує кандидози слизових оболонок дихальних шляхів.

Синдром імуностимуляції клінічно виявляється у вигляді алергічних і автоімунних захворювань. Окремі його прояви - це різні клінічні форми лікарської алергії (анафілактичний шок, кропив'янка і набряк Квінке, токсикодермія, вісцеральні ураження). Реакції перебігають за негайним і сповільненим типом і можуть бути як дійсно алергічними, так і псевдоалергічними. Реакції від лікарських препаратів нерідко індукують і автоімунні захворювання (системний червоний вовчак, автоімунні гемолі-

тичні анемії, лейкопенії та ін.). Імуностимуляція може бути причиною розвитку лімфопроліферативних синдромів (лімфоми, лімфолейкози та ін.).

Застосування імуноотерапевтичних препаратів може призвести до появи ускладнень, таких як гіперстимуляції відповідної ланки системи імунітету, або, навпаки, до пригнічення синтезу окремих чинників системи імунітету і до виникнення алергічних реакцій на домішки при недостатньому ступені очищення препарату. Ці ефекти виявляються різними видами порушень: метаболічними, токсичними і алергічними, що викликані зміною не тільки функцій системи імунітету, але і нервової та ендокринної систем.

Токсичні і метаболічні ускладнення дуже часто обумовлені прямою дією імуноотерапевтичного засобу на відповідну тканину. Більшість препаратів викликають характерні для них ускладнення.

Цитостатики пригнічують проліферацію клітин, кровотворення; глюкокортикостероїди модифікують всі види обміну речовин, у зв'язку з чим виникає цілий ряд ускладнень; імуномодулятор левамізол (декаріс) пригнічує лейкопоез, викликає агранулоцитози і шкірні висипи, тощо. Багато негативних ефектів імуномодуляторів пов'язано з їх недостатньо виборчою тропністю до системи імунітету, впливом на інші органи і системи. Рекombінантні, генно-інженерні препарати - інтерферони, інтерлейкіни, як правило, викликають лихоманку, загальне нездужання, лейкопенії або лейкоцитоз та інші негативні ефекти.

Для попередження розвитку ускладнень імуноотерапії і імунопрофілактики необхідне обґрунтування заходів, що проводяться, наявність показань і оцінка можливих протипоказань. Це відноситься як до профілактичної протиінфекційної імунізації, так і протирецидивної імунопрофілактики при алергії, імуномодуляції і імунодепресивної терапії. Активна імуноотерапія, як правило, протипоказана при більшості гострих важких захворюваннях.

Новим напрямом отримання гетерологічних антитіл є моноклональні антитіла, що отримуються з мишачих гібридів.

Імунореабілітація

Імунореабілітація (ІР) - комплекс імунологічних, імунокорегуючих, соціальних, екологічних, біомедичних заходів імунопрофілактики, що направлені на відновлення (нормалізацію, досягнення клініко-імунологічної ремісії, зникнення або мінімалізацію рецидивів при хронічній формі) зміненої імунологічної реактивності хворого, популяції або певного контингенту населення.

Спеціалізована імунореабілітація проводиться для захворювань, у патогенезі яких превалюють симптоми імунопатології (автоімунні і імунodefіцитні захворювання) і для неї методи імункорекції є провідними.

Прикладна імунореабілітація використовується при решті захворювань, де необхідна базисна терапія.

Комплексна програма імунореабілітації включає заходи:

- клінічний (14 - 45 днів) – базисна імунореабілітація з використанням методів імункорекції, направлених на відновлення функцій імунної системи;
- амбулаторний (до 3-х років) - відновна імунореабілітація, що запобігає рецидивам;
- санаторно-курортний – підтримуюча імунореабілітація, що застосовується після зникнення ознак хвороби.

Індивідуальна імунореабілітація направлена на хворого з імунodefіцитом з метою відновлення реактивності, або на хворого з алергією для зниження підвищеної реактивності.

Популяційна імунореабілітація направлена на відновлення системи імунітету групи населення. Імунореабілітації можуть піддаватися колективи підприємств з виробництвом, що мають шкідливі умови праці і приводить до зміни реактивності – імунomodуляції. Ця ІР колективу тісно пов'язана з соціальною ІР, що передбачає комплекс заходів з поліпшення умов праці і соціального захисту. Імунореабілітація особливо необхідна населенню, яке проживає в екологічно несприятливих регіонах, таких як зони Чорнобиля, Семіпалатинська та інші забруднені радіонуклідами райони.

Екологічна імунореабілітація – це усунення імунотропної дії чинників зовнішнього середовища, що приводять до тимчасових імунomodуляцій у здорових людей і викликають стійкі імунomodуляції у хворих, що реалізуються як імунodefіцити, алергія, автоімунні захворювання, лімфopоліферативні синдроми. Тому заходи по ліквідації забруднення навколишнього середовища – повітря, води, рослин, отримання екологічно чистої їжі складають основу екологічної ІР. Переселення, зміна місцевості, особливо для чутливих людей на більш менш тривалий період – один із заходів екологічної імунореабілітації організму. Якщо такі заходи супроводжуються поліпшенням соціально-економічних умов життя і системою оздоровчих заходів, то вони служать основою комплексної імунореабілітації. Іноді ці заходи достатні для усунення транзиторних, тимчасових несприятливих імунomodуляцій.

Проте при стійких імуномодуляціях, ускладнених клінічними проявами інфекційно-запальних або алергічних захворювань, потрібний додатковий комплекс заходів як безлікарської, так і лікарської дії на організм у вигляді обґрунтованих схем імунореабілітації.

Застосування імунокоригуючих, імуномодуючих засобів повинно обґрунтовуватися як клінічними, так і лабораторними даними обстеження хворого. Переважно на першому етапі слід використовувати засоби рослинного походження типу препаратів ехінацеї і адаптогенів, які у необхідних випадках можна комбінувати з тимічними імуномодуляторами, які зазвичай не дають ускладнень.

Кожен віковий період вимагає особливих підходів до імунотерапії та імунореабілітації, що пов'язане з особливостями вікової імунопатології: у дітей це природжена імунопатологія та імунодефіцити, що виявляються як вірусно-бактерійні процеси; у юнацький період – це особливості подальшого становлення і модуляції системи імунітету, в середньому віці – професійні і екологічні види патології; у літньому віці – системно-соматичні, комбіновані порушення.

Методика проведення глюкокортикостероїдної терапії

Основними механізмами дії глюкокортикостероїдів є геномні і негеномні. Геномний механізм дії глюкокортикостероїдів полягає у регулюванні транскрипції генів, контролюючих синтез протеїнів і ДНК. Дія глюкокортикостероїдів на ГК-рецептори веде до ланцюга подій за участю месенджерної і нуклеарної РНК, результатом чого є стимуляція або пригнічення транскрипції генів. Глюкокортикостероїди роблять вплив на гени, що контролюють утворення прозапальних цитокінів таких, як IL-1 α , IL-4, IL-6, IL-9 і гама-інтерферон.

Глюкокортикостероїди надають дію на клітинні і гуморальні імунні функції. Під їх впливом виникає лімфоцитопенія внаслідок гальмування продукції і виходу з кісткового мозку лімфоїдних кліток, пригнічення їх міграції і перерозподілу лімфоцитів в інші лімфоїдні відділи. Глюкокортикостероїди впливають на кооперативну взаємодію Т- і В-клітин в імунній відповіді. Вони диференційовано впливають на різні субпопуляції Т-лімфоцитів - знижують рівень Т-кліток, що несуть рецептори до Fc-фрагмента IgM, і не змінюють рівень Т-лімфоцитів, що несуть рецептори для Fc-фрагмента IgG.

На відміну від геномних негеномні ефекти глюкокортикостероїдів є результатом прямої фізико-хімічної взаємодії з біологічними мембранами і/або стероїдселективними мембранними рецепторами. Протизапальний негеномний ефект глюкокортикостероїдів пов'язують із стабілізацією мембран лізосом, зменшенням проникності клітинних мембран, зниженням капілярної проникності і локального кровотоку в ділянках запалення, зменшенням набухання ендотеліальних клітин, зниженням здатності імунних комплексів проникати через базальну мембрану, гальмуванням зростання фібробластів, придушенням синтезу колагену і мукополісахаридів, звуженням судин у вогнищі запалення і зменшенням їх проникності (частково за рахунок пригнічення синтезу простагландинів), зменшенням у вогнищі запалення кількості моноцитів і мононуклеарних кліток, а також дією на поліморфноядерні лейкоцити. Таким чином, провідна роль в протизапальному ефекті глюкокортикостероїдів належить зменшенню міграції і накопичення лейкоцитів у вогнищах запалення. Під впливом глюкокортикостероїдів погіршується бактерицидна активність, порушується Fc-рецепторне скріплення моноцитів і макрофагів, знижуються рівні еозинофілів, моноцитів і лімфоцитів в крові.

Причому, якщо при використанні глюкокортикостероїдів в дозі до 30 мг у преднізолоновому еквіваленті терапевтичний результат практично повністю визначається геномними механізмами, то в дозі понад 30 мг преднізолонового еквіваленту значущими стають негеномні ефекти, роль яких стрімко наростає у міру підвищення дози.

Добові дози глюкокортикостероїдів можна поділити на наступні: низькі – 7,5 мг і нижче, середні – 7,5 - 30 мг, високі – 30 – 100 мг, дуже високі – більше 100 мг, пульс-терапія – 250 мг в/в у перерахунку на преднізолон.

Залежно від характеру захворювання, його гостроти і тяжкості, а також залучення до патологічного процесу життєво важливих органів і систем відрізняються шляхи введення і дозування глюкокортикостероїдів. При проведенні пероральної терапії середніми і високими дозами глюкокортикостероїдів використовуються безперервний і переривисті (альтернативний і інтермітуючий) варіанти методик їх прийому. Безперервний варіант передбачає щоденний прийом добової дози (одноразово в ранковий час або в декілька прийомів). Останній метод прийому глюкокортикостероїдів показаний в гострих клінічних ситуаціях, що протікають з високою лихоманкою і важкою поразкою внутрішніх органів. Одноразо-

вий прийом при безперервному (щоденному) варіанті знижує їх побічні ефекти на шлунково-кишковий тракт і функцію надниркових, зберігаючи при цьому достатню клінічну ефективність. При альтернативному варіанті встановлену 48-год. дозу глюкокортикостероїдів призначають одноразово вранці через день, що зменшує частоту і тяжкість таких побічних ефектів, як зниження функції наднирників, появу інтеркурентних інфекцій і посилення катаболізму. При інтермітуючому варіанті терапії глюкокортикостероїдами прийом встановленої сумарної тижневої дози препарату здійснюється протягом 3–4 днів, а в дні тижня, що залишилися, робиться перерва, що також знижує побічні ефекти препаратів.

Після досягнення ремісії або адекватного контролю захворювання під впливом глюкокортикостероїдної терапії необхідно понизити дозу препарату або відмінити його. Швидкість зниження дози глюкокортикостероїдів визначається величиною їх первинного дозування і тривалістю їх прийому. У хворих, що одержували спочатку високі і дуже високі дози глюкокортикостероїдів протягом декількох тижнів, ця доза може зменшуватися на 10 % з інтервалом в 4 дні. Якщо ж хворий отримував цю дозу протягом декількох місяців, то 10% зменшення первинної дози слід проводити з інтервалом в декілька тижнів. У хворих, що одержували середні дози ГК, знижувати їх на 10 % можна кожні два тижні. У хворих, що тривало одержували середні, високі і дуже високі дози глюкокортикостероїдів, при зниженні дозувань, коли вони досягають 7,5 мг преднізолону або 6 мг медролу на добу, в подальшому зменшувати дозу слід на 1 мг в місяць для адекватнішого відновлення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової функції. Тест з АКТГ дозволяє судити про відновлення гіпофізарно-надниркової функції. При проведенні цього тесту її відновлення констатується, якщо через 30 хв. після введення 250 мкг АКТГ в/м рівень плазмового кортизолу підвищується на 6–20 мкг/мл.

Вираженість імунодепресивного ефекту глюкокортикостероїдів не завжди корелює з протизапальним ефектом. Найбільш суттєвий імунодепресивний ефект *in vitro* демонструють метилпреднізолон і бетаметазон, проміжний дексаметазон, преднізолон, гідрокортизон і найменший преднізон. Преднізолонові еквіваленти глюкокортикостероїдів представлені в таблиці 87 (один еквівалент рівний 5 мг преднізолону).

Таблиця 87

Глюкокортикостероїди для в/м і в/в введень і
їх преднізолонові еквіваленти

Препарат, мг/мл	Преднізолонові еквіваленти
Дексаметазона натрія фосфат 4	8
Гідрокортизона ацетат 25	1
Метілпреднізолон ацетат 20, 40, 60	5, 10, 20
Преднізолон 30	6
Триамцінолона ацетонід 10 и 40	2,5 та 10

Примітка: один еквівалент дорівнює 5 мг преднізолону.

Застосування глюкокортикостероїдів зв'язане з можливістю ускладнень, ризик яких асоціюються з рівнями їх дозувань і тривалістю використання. Найбільш часті ускладнення глюкокортикостероїдної терапії представлені в таблиці 88.

Таблиця 88

Ускладнення терапії глюкокортикостероїдами

Метаболічні	Диспротеїнемія, ожиріння, посилення глюконеогенезу, гіперосмолярна некетонемічна кома
Ендокринні	Депресія гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, уповільнення зростання у дітей, порушення менструального циклу, розвиток синдрому Кушинга
М'язово-скелетні	Остеопороз, асептичний (аваскулярний) некроз кісток, міопатія
Шкіряні	Стоншування шкіри, петехіальний шкірний висип, стрії, акне, гірсутизм, погане загоєння ран
Кардіоваскулярні та ниркові	Затримка солі і води, підвищення продуктів азотистого обміну, гіпокаліємія, гіпокаліємічний алкалоз, артеріальна гіпертензія, збільшення чи виникнення протеїнурії
Шлунково-кишкові	Гастрит і пептична виразка, перфорації тонкого і товстого кишечника, панкреатит
Церебральні	Психічні порушення
Очні	Катаракта, глаукома
Порушення імунних функцій	Загострення або розвиток бактерійних вірусних, грибкових і паразитарних інфекцій

Глюкокортикостероїди добре переносяться вагітними. Плацента володіє здатністю конвертувати преднізолон і метилпреднізолон в неактивний преднізолон. В той же час, дексаметазон вільно проходить через плаценту, у зв'язку з чим його концентрація у матері і плода однакова. Виходячи з цього, якщо глюкокортикостероїди показані для лікування вагітною, то повинні використовуватися преднізолон або метилпреднізолон.

Основними показаннями для призначення глюкокортикостероїдів при патології імунної системи є аутоімунні захворювання, системні і геморагічні васкуліти, гломерулонефрит, хвороба Крону, неспецифічний виразковий коліт, аутоімунний гепатит, міокардит, бронхіальна астма, саркоїдоз легенів, гемобластози, алергічні захворювання, включаючи анафілактичний шок, синдром відторгнення трансплантату.

Антибіотикотерапія імунодефіцитних станів

Результат інфекційного процесу залежить від властивостей патогена і імунної відповіді (імунокомпетентність, імунопатологія, рівень запалення і т.д.).

Умовно-патогенні мікроби не викликають хвороби у більшості людей і є нормальними мешканцями шкіри і слизових оболонок. Причина їх активації - недостатня резистентність організму - імунодефіцит. Тому основою інфекційно-запальних хвороб у імуноскомпрометованих людей служать природжені або придбані, гострі і хронічні імунодефіцитні стани, які створюють сприятливі умови для розмноження мікробів, що у нормі постійно елімінуються чинниками імунітету. Прикладом поширеного гострого імунодефіциту є синдром простуди, коли на фоні гіпотермії організму пригнічується природна резистентність до умовно-патогенних мікробів.

Для різних імунодефіцитних станів характерний певний спектр мікроорганізмів, що викликають інфекційне захворювання.

Недостатність гуморального імунітету. Діти з вродженою чи набутою гіпогамаглобулінемією або дефіцитом окремих компонентів комплексу, а також зі СНІДом - схильні до інфекцій, викликаних піогенними некапсульованими мікроорганізмами (пневмококи, менінгококи, *H. influenzae* тип В або нетиповані штами, стафілококи).

Недостатність клітинного імунітету. Т-лімфоцити та їх ефektorні клітини відіграють важливу роль в захисті організму від внутрішньоклітинних бактерій, в т.ч. *Salmonella*, *Listeria* spp., *Nocardia* spp., грибів, деяких вірусів і *Pneumocystis carinii*.

Нейтропенія - небезпечний поріг для розвитку інфекцій виникає при зниженні рівня гранулоцитів в крові менше 1000/мкл, високий ризик - <500/мкл, дуже високий ризик - <100/мкл. Нейтропенічна лихоманка характеризується підвищенням температури тіла і виникає найчастіше при зниженні кількості нейтрофілів менше $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Лихоманка у пацієнтів з нейтропенією в 80% випадків пов'язана з розвитком інфекції.

Найбільш частими бактеріальними збудниками інфекції у пацієнтів з нейтропенією є аеробні грампозитивні коки (*S.aureus*, *S.epidermidis*, стрептококи, ентерококи); грамнегативні палички (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa*), а також грампозитивні мікроорганізми, що пов'язано з використанням в/в пристроїв, порушенням цілісності слизових оболонок при хіміотерапії, проведенням антибіотикопрофілактики фторхінолонами та іншими антибіотиками. У пацієнтів, які отримували антибіотики широкого спектру дії, частими збудниками вторинних і, меншою мірою, первинних інфекцій є гриби (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.).

Аспленія і функціональний аспленізм приводять до схильності до блискавичної течії інфекційних захворювань, викликаних пневмококами, менінгококами і *H.influenzae* типу В.

При тяжких порушеннях функції печінки підвищений ризик бактеріємії, спричиненій *E.coli* та іншими грамнегативними ентеробактеріями, а також грибами.

Хворі з нефротичним синдромом схильні до інфекцій, викликаних пневмококами, грамнегативними паличками і *H.influenzae* типу В. У них високий ризик розвитку септичного перитоніту.

Тому основним лікувальним заходом служить антибактеріальна терапія, зокрема, використання антибіотиків. Однак спроби «стерилізувати» хворого антибактеріальними засобами ведуть до дисбактеріозів, мікозів, до виникнення вірулентних штамів мікробів, резистентних до багатьох антибіотиків, а також хронізації запальних процесів, що створює нові проблеми. Отже, антибактеріальна терапія в багатьох випадках не тільки не виліковує хворого, але, навпаки, сприяє переходу процесу в рецидивуючий, хронічний через порушення ендоекології організму.

Мікробіологічні та фармакодинамічні фактори, що визначають клінічний ефект антибіотикотерапії. При плануванні антибактеріальної терапії та прогнозуванні її ефективності зазвичай використовують дані бактеріологічного дослідження з метою ідентифікації виду мікроорганізму - збудника інфекційного процесу і визначення його чутливості. У той же час передбачити клінічний ефект антибактеріального препарату

у конкретного хворого досить складно, тому що є багато факторів, які в кінцевому підсумку впливають на можливі результати антибактеріальної терапії - одужання, відсутність ефекту або рецидив захворювання. Ці фактори можна розподілити на три групи:

- фактори макроорганізму - імунна система людини та її взаємодія зі збудником і антибіотиком;

- фармакодинамічні фактори взаємодії антибіотика і мікроорганізму в умовах макроорганізму - бактерицидну дію, активність в субінгібуючих концентраціях, постантибіотичний ефект;

- фармакокінетичні фактори.

Антибіотики й імунітет. Одним з найважливіших факторів, що визначають результат інфекції поряд з етіотропною антибіотикотерапією, є імунна система людини. У хворих з набутими або уродженими імунodefіцитними станами інфекції можуть розвиватися блискавично, характеризуватися швидкопрогресуючою течією, при цьому ефективність антибактеріальних препаратів у них істотно знижена. Для багатьох імунodefіцитних станів характерний розвиток певних інфекцій: наприклад, пневмонія, викликана *Pneumocystis carinii*, у хворих на СНІД, пневмококовий сепсис після спленектомії.

Із сказаного виходить, що без відновлення реактивності організму, пригнічення тільки мікрофлори часто є недостатнім для повного одужання. Більш того, багато антибактеріальних засобів пригнічують імунітет, створюють умови для контамінації організму резистентними до антибіотиків штамми. Ще більш посилює проблему поширене «профілактичне» застосування антибактеріальних засобів при вірусних інфекціях. Основні шляхи вирішення проблеми: одночасне застосування антибіотиків і засобів, що нормалізують пригнічені ланки системи імунітету; додаткове застосування засобів імунореабілітації; максимальне збереження і відновлення ендоекології організму. В даний час дуже актуальна розробка схем застосування антибіотиків при імунodefіцитах, що зустрічаються як у новонароджених, так і у дорослих при лікуванні цитостатиками, гормонами і при інших впливах.

В останні роки активно розробляються і впроваджуються в клінічну практику методи стимуляції і корекції порушеного імунітету: вакцини для профілактики і лікування інфекцій, замісна терапія імуноглобулінами, стимуляція гранулоцитів факторами зростання. Останній метод широко застосовується при профілактиці інфекційних ускладнень у хворих з нейтропенією, а також при антибактеріальній терапії у хворих

з імунодефіцитними станами, при опіковій травмі, спленектомії, в якості додаткового впливу з метою активації зрілих гранулоцитів.

Можливі види впливу антибіотиків на імунну відповідь: пов'язані з лізісом або пошкодженням бактерій і обумовлені прямим впливом на клітини імунної системи.

1. Ефекти, опосередковані пошкодженими бактеріями:

- пригнічення синтезу клітинної стінки (пеніциліни, кліндацимін, цефалоспоріни, карбапенеми та ін.);

- зниження стійкості бактерійних клітин до дії бактерицидних чинників лейкоцитів і макрофагів, таких як лізоцим, катіонні білки, протеїнази, лактоферин, пептиди і білки Дезінтегруючі мембрани;

- пригнічення синтезу білка (макроліди, рифампіцин, тетрациклін, фторхінолони та ін.) викликає зміни клітинної мембрани мікроорганізмів і можуть підсилювати фагоцитоз за рахунок зниження експресії на поверхні бактерійних клітин білків з антифагоцитарними функціями, що є позитивним фактором зниження потреби в опсоніні та посилення фагоцитозу (в той же час ці антибіотики пригнічують імунну відповідь у зв'язку з порушенням синтезу білка у клітинах системи імунітету);

- дезінтеграція мембрани грамнегативних бактерій і підвищення її проникності (аміноглікозиди, поліміксин В) збільшує чутливість мікроорганізмів до дії бактерицидних чинників.

2. Ефекти антибіотиків, що обумовлені звільненням з мікроорганізмів при їх руйнуванні біологічно активних речовин: ендотоксинів, екзотоксинів, глікопептидів та ін. Невеликі дози ендотоксинів необхідні для нормального розвитку імунітету, сприятливо впливають, стимулюють неспецифічну резистентність до бактерійних і вірусних інфекцій, а також до раку. Це видно на прикладі кишкової палички, яка є нормальним мешканцем кишечника. При її руйнуванні виділяється невелика кількість ендотоксину, що стимулює місцевий і загальний імунітет. Можливо, ця стимуляція імунітету служить одним з основних механізмів відновлення імунореактивності при численних імунодефіцитах, що виявляються як інфекції за участю умовнопатогенних мікроорганізмів. Тому при таких затяжних інфекціях часто ефективні препарати бактерійних ліпополісахаридів – продигіозан, пірогенал і лікопид. Проте при тяжкій інфекції і виділенні великої кількості ендотоксину в потік крові, індуковані ним цитокіни (ІЛ-1, ФНП- α) можуть викликати пригнічення фагоцитозу, виражений токсикоз аж до токсико-септичного шоку з падінням серцево-судинної діяльності. З іншого боку, інтенсивний лізис великої кількості

бактерій і виділення ендотоксинів, може привести до побічних реакцій, типу Джаріша-Герксгеймера.

Слід зазначити, що вплив антибіотиків на специфічні і неспецифічні захисні реакції макроорганізму є важливим компонентом протиінфекційної резистентності.

Ендотоксин відіграє ключову роль в патогенезі септичного шоку, запускаючи каскад реакцій, які приводять до активації або звільнення ендогенних фізіологічно активних субстанцій. Вільний ендотоксин утворює комплекс з циркулюючим в крові, ЛПС-зв'язуючим білком. Вплив цього комплексу на лейкоцити та макрофаги викликає виділення $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 , IL-6 , IL-8 , простагландинів, тромбоксанів, інтерферону, фактору, активуючого тромбоцити, NO і H_2O_2 . Взаємодія цих медіаторів з тканинами-мішенями обумовлює ряд ефектів генералізованої запальної відповіді, клінічно спостережуваної як синдром сепсису.

Ефекти, обумовлені прямим впливом антибіотиків на систему імунітету:

- бета-лактамі антибіотики підсилюють фагоцитоз і хемотаксис лейкоцитів, але у великих дозах можуть пригнічувати антитілоутворення і бактерицидність крові;

- цефалоспорины, зв'язуючись з нейтрофілами, підвищують їх бактерицидність, хемотаксис і окислювальний метаболізм у хворих з імунодефіцитами. Під впливом цефодизіма спостерігається збільшення співвідношення CD4/CD8 , бласттрансформації, стимуляція синтезу антитіл, функції нейтрофілів;

- гентаміцин знижує фагоцитоз і хемотаксис гранулоцитів і реакцію бласттрансформації лімфоцитів. Аміноглікозиди краще, ніж бета-лактами проникають в лейкоцити, але імуномодуючі ефекти в цілому слабкіше;

- макролідита азаліди (еритроміцин, рокситроміцин і азитроміцин) накопичуються в лейкоцитах, стимулюють функції фагоцитів, бактерицидність, адгезію та хемотаксис, синтез цитокинів (IL-1 та ін.), завдяки яким вони проникають у вогнище запалення. Показано також, що макроліди (зокрема, рокситроміцин, і в меншій мірі кларитроміцин та азитроміцин) зменшують продукцію макрофагами цитокинів (IL-1) і $\text{TNF-}\alpha$, що знижує небажані наслідки виділення ендотоксину (ендотоксичний шок) при взаємодії антибіотика і бактеріальної клітини;

- мідекаміцин (макропен) при пневмонії нормалізує фагоцитоз, рівень IgA , експресію макрофагів, активність лімфоцитів;

- рифампіцин підвищує адгезію, фагоцитоз, хемотаксис і синтез антитіл;

- фторхінолони підсилюють проліферацію клітин імунної системи, підвищують синтез ІЛ-2, фагоцитоз і бактерицидність;

- тетрациклін, доксициклін пригнічують фагоцити і синтез антитіл.

Імуномодулюючі ефекти антибіотиків на систему імунітету можуть приводити до розвитку алергічних реакцій. Основою служить взаємодія антибіотику як гаптenu з клітинами системи імунітету і активація специфічної імунної відповіді. Алергічні реакції часто перешкоджають позитивним ефектам антибіотиків, тому що в підсумку призводять до пригнічення протиінфекційного статусу.

Таким чином, можна виділити наступні імуномодулюючі ефекти антибіотиків:

- прямі стимулюючі ефекти на клітини системи імунітету та їх метаболізм;
- прямі пригнічують ефекти на деякі ланки системи імунітету;
- непрямі ефекти, опосередковані виділенням ендотоксин з зруйнованих бактерій;
- реакції специфічної імунної гіперчутливості до антибіотиків, що знижують їх антибактеріальну дію.

Фармакодинамічні фактори. Серед фармакодинамічних факторів, що мають важливе значення при лікуванні бактеріальної інфекції, слід виділити постантибіотичний ефект і проантибіотичний ефект, або ефект субінгібуючих концентрацій.

Постантибіотичний ефект (ПАЕ) визначають як тривале придушення зростання бактерій *in vitro* при видаленні антибіотика з інкубаційного середовища. Стосовно клініки він може мати значення в поясненні того факту, що деякі антибіотики проявляють ефективність при більш тривалих інтервалах дозування у порівнянні з розрахованими на підставі значень їх періоду напіввиведення. ПАЕ виявлений у різних антибактеріальних засобах, найбільш тривалий він у аміноглікозидах і макролідах, менш виражений у фторхінолонах і практично відсутній у беталактамах. У період ПАЕ мікроорганізми *in vitro* більш схильні до бактеріцидної дії нейтрофілів. Дані ефекти показані на прикладі дії спіраміцину на стрептококи та стафілококи в фазу ПАЕ.

Проантибіотичний ефект, або ефект субінгібуючих концентрацій характеризується тим, що в концентраціях, що не досягають значень мінімальних пригнічуючих (МПК), антибіотики, не надаючи бактеріцидної або бактеріостатичної дії, можуть впливати на структуру і функціональну активність бактеріальної клітини. Деякі антибактеріальні засоби в субінгібуючих концентраціях змінюють морфологію бактеріальної клітини,

знижують вірулентність бактерій і роблять їх більш схильними до фагоцитозу макрофагами і нейтрофілами. Найважливішим ефектом субінгібіруючих концентрацій антибактеріальних препаратів є порушення зовнішньої мембрани мікробної клітини, а також зниження продукції факторів вірулентності (адгезинів, токсинів та ін.).

При концентраціях, що перевищують МПК, деякі антибактеріальні препарати виявляють бактерицидну дію. Характер дії антибіотику на мікробну клітину (бактерицидний або бактеріостатичний) залежить від багатьох факторів (вид мікроорганізму, рН середовища, концентрації антибіотика та ін.) Наприклад, макролідні антибіотики характеризуються бактеріостатичною дією, проте відносно деяких мікроорганізмів (стрептококи групи А, пневмококи) відзначаються бактерицидний ефект при концентраціях, що в 2-4 рази перевищують МПК. Наявність у антибіотика бактерицидної активності принципово важливо при лікуванні хворих з імунодефіцитом або при локалізації інфекції у місці, де обмежені можливості власних захисних сил організму (наприклад, інфекції центральної нервової системи). Залежність бактерицидної дії антибіотика від його концентрації є важливим фактором, яким визначається оптимальний режим дозування.

Фармакокінетичні фактори. Найбільш важливими фармакокінетичними параметрами антибактеріального препарату, що мають практичне значення, є: біодоступність - частка препарату, що потрапив в кров, від введеної дози; Смакс - максимальна концентрація в крові; Тмакс - час досягнення Смакс; $T_{1/2}$ - період напіввиведення; Vd - об'єм розподілу препарату; AUC - площа під кривою "концентрація в крові - час".

У деяких ситуаціях фармакокінетичні причини можуть пояснювати неуспіх антибактеріальної терапії. Прикладом може служити порушення всмоктування антибіотиків при прийомі всередину після певних хірургічних операцій, при ураженні слизових оболонок на тлі протипухлинної хіміотерапії, а також зниження біодоступності фторхінолонів при одночасному прийомі антацидів. Причинами неефективності також можуть бути недостатньо гарне проникнення антибактеріальних препаратів в тканини і клітини макроорганізму (наприклад, клінічна неефективність беталактамів при легіонельозі через нездатність цих препаратів проникати всередину клітини). Встановлено, що секреція антибактеріальних засобів в жовч значно знижується при обструкції жовчних шляхів, що може обумовити клінічну неефективність препарату навіть при високій чутливості до нього збудників *in vitro*.

Зв'язок між фармакокінетичними і фармакодинамічних ефектами антибактеріальних засобів. На підставі експериментальних досліджень *in vitro* та *in vivo* показана можливість встановлення кількісної залежності між концентраціями антибактеріальних засобів в крові/тканинах і виразністю клінічного ефекту, і тим самим зроблена спроба передбачення клінічної ефективності препарату. Ця залежність має різні характеристики для різних класів антимікробних засобів.

Для беталактамних антибіотиків перевищення певних концентрацій препарату в крові не супроводжується подальшим посиленням його бактерицидної дії. Загальна кількість убитих мікроорганізмів знаходиться в прямій залежності від часу, протягом якого концентрації антибіотика в крові перевищують значення МПК. Враховуючи відсутність у беталактамів значимого ПАЕ, найбільш важливим для досягнення клінічного ефекту є підтримка між введеннями антибіотика сироваткових концентрацій, що перевищують МПК. На підставі експериментальних досліджень *in vivo* було встановлено, що для досягнення адекватного клінічного ефекту концентрації, що перевищують МПК, повинні підтримуватися протягом мінімум 50% інтервалу між дозами при застосуванні карбапенемів і пеніцилінів та близько 65% при застосуванні цефалоспоринов. Дотримання адекватних інтервалів між дозами беталактамних антибіотиків особливо важливо при лікуванні важких інфекцій, наприклад, у відділеннях інтенсивної терапії. З метою вивчення адекватності режиму дозування антибіотика необхідно зіставити рівень концентрацій препарату перед черговим введенням (можна використовувати дані довідкової літератури) із значенням МПК для виділеного збудника. Якщо концентрації антибіотика в цей період перевищують або дорівнюють отриманого значення МПК, то режим дозування адекватний, якщо концентрації менше значень МПК, то необхідно збільшити кратність введення антибіотика.

Для аміноглікозидів характерна швидка бактерицидна дія, причому вираженість її прямо залежить від концентрацій препарату в крові. Враховуючи наявність у аміноглікозидів вираженого ПАЕ, для досягнення максимального клінічного ефекту доцільно збільшення разової дози, при цьому інтервали між дозами мають менше значення. Це пояснює сучасні рекомендації щодо введення всієї добової дози аміноглікозидів в один прийом.

Клінічна ефективність фторхінолонів є функцією не тільки величини Смакс, але і часу, протягом якого концентрації антибіотика в крові перевищують МПК. В експериментальних та клінічних дослідженнях встановлено,

що параметром, найбільш точно прогнозуючим ефективність фторхінолонів, є відношення величини площі під кривою "концентрація-час" до значення МПК (AUC/МПК). Показано, що адекватний клінічний ефект при застосуванні ципрофлоксацину може бути досягнутий при значеннях AUC/МПК, що перевищують 100. Схожа залежність виявлена при клінічному вивченні ломефлоксацину.

Слід підкреслити, що дані мікробіологічних досліджень *in vitro* залишаються серйозною основою для проведення раціональної антибактеріальної терапії. Однак не тільки вони в кінцевому підсумку визначають результати антибактеріальної терапії хворого. Взаємодія між антибіотиком, мікроорганізмом і макроорганізмом має складний, комплексний характер, що не піддається точному кількісному аналізу або якісному опису. Дослідження в цьому напрямку мають важливе значення в розумінні механізмів дії антибактеріальних препаратів з метою підвищення ефективності лікування бактеріальних інфекцій.

Емпірична антибактеріальна терапія при імунодефіцитних станах

На тлі імунної недостатності призначають комбіновану терапію препаратами, активними щодо грамнегативних бактерій, наприклад, аміноглікозид в поєднанні з пеніциліном широкого спектру дії (тикарцилін), цефалоспорином третього або четвертого покоління (цефтазидимом) або монобактами. Пеніциліни в поєднанні з інгібіторами бета-лактамаз, карбапенемами (іміпенем/циластатин) і монобактами (азтреонам) призначають, якщо в даній місцевості поширена стійкість до бета-лактамних антибіотиків, або відомо, що хворий заражений стійким штамом. У хворих з чужорідними тілами (наприклад, із судинними катетерами) слід призначити антибіотики, активні щодо грампозитивних бактерій (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, ентерококів): напівсинтетичні пеніциліни, активні щодо стафілококів (оксацилін), а якщо існує значний ризик зараження метициліностійкі грампозитивними бактеріями - ванкоміцин. Додатково до антибіотиків широкого спектра дії слід призначати протигрибкові засоби. При отриманні позитивних результатів посіву і даних про чутливість виділеного збудника призначення слід переглянути.

При виборі антибіотика слід враховувати спектр чутливості збудників в даній місцевості, а також клінічну ситуацію. Якщо відомий збудник, можна припустити, до яких антибіотиків він буде стійкий, ще до визначення

його чутливості. Це особливо важливо при імунодефіцитних станах з наявністю госпітальних (у хворих з судинними катетерами та іншими сторонніми тілами) і позагоспітальних інфекцій. Важливо відстежувати сироваткову концентрацію деяких антибіотиків (аміноглікозидів і ванкоміцину), особливо у тяжкохворих з порушеною функцією нирок і змінами обсягу розподілу, які сповільнюють виведення препарату (збільшують період напіввиведення препарату $T_{1/2}$).

Всім пацієнтам з нейтропенією (число нейтрофілів менше $0,5 \times 10^9/\text{л}$) і лихоманкою слід відразу починати антибактеріальну терапію. Перевага віддається бактерицидним антибіотикам широкого спектру дії, які слід призначати в/в, в максимальних терапевтичних дозах. Емпіричну терапію необхідно проводити і пацієнтам з нейтропенією без лихоманки при наявності симптомів інфекції. Можливе використання різних схем антибактеріальної терапії.

Монотерапія (цефтазидім, цефепім або карбапенеми) при імунодефіцитних станах менш ефективна, ніж комбінована антибіотикотерапія, тому що ці антибіотики не володіють достатньою активністю щодо опортуністичних інфекцій, ентерококів.

Комбінація антисінегнійних β -лактамів, в тому числі інгібіторозахищених (тикарцилін/клавуланат, і перацилін/тазобактам, цефтазидім, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефепім, карбапенеми) і аміноглікозидів 3 покоління (амікацин, нетилміцин) має переваги завдяки наявності адитивного або синергічного ефектів, антианаеробної активності, зменшенню ймовірності селекції резистентних штамів; основними її недоліками є нефро- і ототоксичність, ризик розвитку гіпокаліємії.

Комбінація двох β -лактамних антибіотиків (піперацилін+цефтазидім та ін.) характеризується недостатньою активністю щодо *S. aureus* і *P. aeruginosa*.

У лікувальних установах з високою частотою інфекцій, викликаних грампозитивними мікроорганізмами, в якості стартової терапії у пацієнтів з факторами ризику слід призначати комбінацію ванкоміцину і цефтазидіму. До факторів ризику відносяться: симптоми катетерасоційованої інфекції; виражене ушкодження слизових оболонок (мукозит) в результаті хіміотерапії; попередня антибіотикопрофілактика фторхінолонами; встановлена колонізація пеніцилін- і цефалоспоринорезистентними *S. Pneumoniae*.

Ефективність проведеної антибіотикотерапії оцінюють через 3 дні на підставі збереження чи зникнення лихоманки. При зникненні лихоманки та ідентифікації збудника режим терапії можна змінити для забезпечення

найбільш оптимальної терапії з мінімальним ризиком розвитку несприятливих реакцій і найменшою вартістю лікування. Антибіотикотерапію продовжують до 7 днів або до ерадикації збудника, а також зникнення симптомів інфекції. При наявності нейтропенії бажано, щоб до моменту відміни антибіотика число нейтрофілів перевищувало $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

При негативних результатах мікробіологічних досліджень стартову антибактеріальну терапію слід продовжити до 7 днів. У комплаєнтних пацієнтів без явних ознак інфекції і при негативних культурах крові можна через 2 дня перейти до пероральної терапії (амоксацилін/клавуланат + ципрофлоксацин).

Збереження лихоманки більше 3 днів на тлі антибактеріальної терапії може вказувати на: небактеріальну інфекцію; наявність антибіотикорезистентних мікроорганізмів; розвиток вторинної інфекції; недостатні концентрації антибіотика в сироватці крові і тканинах; алергічний характер лихоманки.

В деяких випадках зникнення лихоманки навіть при оптимальній антибактеріальній терапії відбувається на 4-5-й день, тому слід провести ретельне обстеження пацієнта.

При збереженні лихоманки на 4-7-й день і за відсутності вказівок на перераховані вище причини неефективності стартового режиму можливі наступні альтернативи: 1) продовжити стартову терапію, 2) скасувати або додати антибактеріальні препарати, 3) додати протигрибковий препарат (інтраконазол, флуконазол в/в) з зміною або без зміни режиму стартової антибіотикотерапії.

Якщо стан пацієнта не погіршився, доцільно продовжити попередню терапію. При прогресуванні захворювання слід змінити стартовий режим. Так, при виділенні *Corynebacterium* spp., Ентерококів або стрептококів, а також при появі ознак загрозливого для життя сепсису, доцільно додати ванкоміцин.

Пацієнту з гарячкою протягом 1 тижня, незважаючи на використання антибіотиків широкого спектра дії в адекватних дозах, слід застосувати протигрибковий препарат. Тривалість терапії визначається тяжкістю інфекції (від 2 тижнів до 6 місяців).

З метою імунокорекції на фоні та після комбінованої антибіотикотерапії бажано призначати в/венний імуноглобулін: на початку лікування - терапія насичення 1,2-1,5 г/кг за місяць, 4-5 введень з інтервалом в 5-7 днів для досягнення нормальної вікової концентрації сироваткового IgG. Підтримуюча терапія 0,4 г/кг 1 раз в 3-4 тижні при наявності імунодефіциту

за гуморальним типом. Використовуються ростові фактори (філгастрім, нейпоген) при нейтропенії і при важких інфекціях, інтерферон гама - при важких інфекціях. Пацієнтам з імунodefіцитними станами показана постійна профілактична терапія: бісептол, фторхінолони, макроліди.

Клінічні прояви, профілактика та лікування грипу

У 1-й день захворювання грипом спостерігається різке підвищення температури, до 38-40°C, головний біль, нежить, біль у горлі, може бути сльозотеча, подразнення очей, біль в суглобах. Кашель може з'явитися як в 1-й, так і в 2-й день захворювання. Якщо своєчасно не почати лікування, симптоми посилюються. Тому надто важливо при перших же перерахованих ознаках відразу звернутися до лікаря.

Якщо після підтвердження у хворого наявності вірусу грипу почато правильне лікування, то вже на 2-й - 3-й день стан хворого поліпшується. Як показала практика, при вчасному звертанні до лікаря, хворий видужує протягом 7-9 днів.

Фази розвитку захворювання. Вірус потрапляє в організм людини повітряно-краплинним шляхом або при прямому контакті (через руко-стискання, через предмети, грип А(Н1N1). При зараженні вірусом уражується слизова оболонка верхніх дихальних шляхів. Потім вірус спускається по дихальних шляхах і вражає легеневі тканини. Після цього починають виявлятися симптоми, перераховані вище.

Але ці симптоми можуть не виявлятися від 24-х до 48-и годин після зараження. Тому і небезпечний вірус грипу, оскільки заражений, не підозрюючи про те, що він хворий, починає заражати інших людей.

На наступній фазі з'являється віремія, тобто вірус потрапляє в кров і уражає легені.

Причиною смерті унаслідок зараження грипом найчастіше є пневмонія. Розрізняються наступні симптоми ураження легенів: постійний кашель, висока температура. Звичайно, симптоми і тривалість лікування залежать від стану імунної системи хворого.

Виявити штам вірусу можна тільки лабораторним шляхом.

Підтвердженням випадком інфікування вірусом грипу вважається випадок гострого захворювання людини з лабораторно підтвердженим діагнозом за допомогою спеціальних лабораторних тестів.

Інфікування вірусом грипу визначається, якщо:

1. Захворіє гострим респіраторним захворюванням людина, яка була в тісному контакті з хворим з підтвердженим діагнозом грипу.

2. Захворює гострим респіраторним захворюванням людина, яка знаходилася в тісному контакті з хворими тваринами (характерно для каліфорнійського грипу А(H1N1)).

3. Захворює гострим респіраторним захворюванням людина, яка подорожувала в місцях, де є хворі з підтвердженим діагнозом грипу в останні 7 днів до початку захворювання.

Загальні заходи по профілактиці грипу:

- уникати близького контакту з людьми, які виглядають хворими, мають прояви температури і кашляють;
- ретельно і часто мити руки водою з милом;
- дотримуватися здорового способу життя, включаючи повноцінний сон, вживання здорової їжі, фізичну активність.

Вакцинація. На думку ВООЗ та багатьох провідних вчених, найефективніший захист від всіх інфекційних захворювань - це вакцинація. Попередження грипу за допомогою щеплення залишається першою лінією оборони в нашій боротьбі з цим захворюванням. Протигрипозну вакцинацію, як правило, проводять в період між жовтнем і листопадом. Рекомендується проводити щорічну імунізацію, оскільки було показано, що вакцини попередніх років менш ефективні проти штамів грипу поточного року. Слід також пам'ятати, що імунітет до грипу розвивається протягом двох тижнів після щеплення. Експертами ВООЗ проводиться моніторинг зміни в антигенному складі вірусів, що допомагає модернізувати вакцини для ефективнішого захисту організму від нових вірусів грипу.

Найбільш ефективні і безпечні в даний час є спліт-вакцини - вакцини з розщеплених вірусів, з яких видалені токсини, такі вакцини включають 4 антигени на кожен з трьох типів вірусу грипу. Профілактична ефективність вакцин цього класу коливається в інтервалі від 75 до 96%. Класичним прикладом препаратів цього класу є вакцини «Інфлувак» (Голландія) і «Ваксігріп» (Росія).

Залежно від різних умов, вакцинація дає 70-90%-ну гарантію того, що людина не захворіє грипом. Вакцинація 80% колективу (школярів, співробітників фірми, підприємства) дозволяє понизити захворюваність грипом до нульових значень. Щеплення проти грипу на 50-60% знижують захворюваності всіма ОРЗ.

Погляд, що вакцини перенавантажують імунітет або зовсім пригнічують його, помилковий. Це невірно хоч би тому, що сенс вакцин полягає в стимулюванні імунітету, а не в його придушенні. З іншого боку, щодня з їжею, з диханням і через шкіру в організм людини поступають тисячі

антигенів, не рахуючи антигенів, що породжуються самим організмом («неправильні», зайві клітини). Введення 6, 12 або навіть 15 додаткових вакцинних антигенів не грає істотної ролі і, звичайно, не перенавантажує імунну систему.

Противірусні препарати. Окрім вакцин в арсеналі профілактичних і лікувальних засобів є противірусні препарати: гропринозин, арбідол надають імуномодулюючу, інтерфероногенну і антиоксидантну дію, активну відносно вірусів грипу А і В; рибівірин - синтетичний аналог нуклеозидів з широким спектром активності проти різної ДНК і РНК вірусів.

Озельтамівір (таміфлю) - селективний інгібітор нейрамінідаз вірусів грипу А і В. Застосовується для лікування грипу у дорослих і дітей старше за 12 років. 1 капсула містить 75 мг озельтамівіру. Для лікування грипу таміфлю призначають в дозі 75 мг 2 рази на добу протягом 5 днів.

Препарати інтерферону. Важливе значення для профілактики грипу і інших вірусних захворювань мають природні лейкоінтерферон і рекомбінантні (віферон, грипиферон) інтерферони інтраназально. Всі препарати інтерферону викликають в клітинах синтез протеїнів, які забезпечують антивірусний та імуномодулюючий ефект, направлений на звільнення клітин від вірусів.

Індуктори інтерферону. Для профілактики вірусних захворювань також широко використовуються індуктори інтерферону циклоферон (неовір) 12,5 % р-р 2 мл в/м 2 рази на тиждень № 7, або - аміксин 1 таб. 0,125 р. по схемі: 3 таб. відразу, потім по 1 таб. через день № 7; амізон 1 таб. 0,25 р. (схема та ж), активізуючи вироблення клітинами організму різних видів інтерферону: альфа-, бета-, гама-інтерферонів. Посилене вироблення власного інтерферону забезпечує підвищення противірусного захисту організму і надає імуномодулюючу дію.

Імуноактивні препарати різних груп, зміцнюючих імунітет: лікопід, поліоксидоній, ІРС-19, імудон, бронхомунал, рибомуніл, імунофан.

Фітотерапія (імунал) і застосування гомеопатичних засобів (грипхель, ангіхель, афлубін).

Методами неспецифічної імунопрофілактики в період епідемії грипу є:

- прийом інтерферону (лаферон, інтерферон людський лейкоцитарний) або його індукторів (неовір, аміксин, циклоферон);
- застосування імуномодуляторів бактерійної природи (ІРС-19, рибомуніл, бронхомунал) для передсезонної імуностимуляції;
- хіміопротекція – прийом впродовж всього періоду епідемії ізопрінозину (гропринозина) або арбідолу, аміксину;

- загальнозміцнюючі процедури (гартування, голкорексфлексотерапія, вітамінотерапія, адаптогени (ехінацея, елеутерокок, жень-шень) мають другорядне значення.

Медикаментозна профілактика грипу:

1) аміксін 0,125 г (1 таб.) 1 раз на тиждень, протягом 6 тижнів;
2) арбідол 0,2 г (2 таб.) 1 раз на день, протягом 10 – 14 днів;
3) анаферон по 1 таб. 1 раз на день за 30 хв. до їди або через 30 хв. після їди, розсмоктувати у роті, протягом 1 – 3 місяців – епідемічного сезону.

4) вітамін С по 1 г на добу;

5) ліки адаптогени – настойку родіоли рожевої, елеутерокока, лимоніка, по 10 краплин 3 рази на день після їди, а також циклоферон по 1 табл. 1 раз на день 3 рази на тиждень або альфа-інтерферон у вигляді мазі для носа протягом від 3 тижнів до 1 місяця.

6) кагоцел призначають 7 денними циклами (2 дні по 2 таблетки в день, потім - перерва 5 днів і ще 2 дні по 2 таблетки в день) протягом 1 місяця.

Вагітним жінкам (починаючи з 14-го тижня вагітності) можна використовувати альфа-інтерферон в супозиторіях по 150000 МО двічі в день протягом п'яти діб.

Екстрена хіміо-профілактика грипу:

- озельтамівір (таміфлю) - 75 мг 2 рази на добу протягом 5 – 7 днів;
- гропрінозин – має прямий антивірусний та імуностимулюючий ефект. Приймають під час піку захворювання з профілактичною метою по 0,5 г (1 таб.) 3 рази на день, протягом 7 – 10 днів;

- арбідол – дія та ж, приймають під час піку захворювання з профілактичною метою по 0,2 г (2 таб. по 0,1 г) 1 раз на день, протягом 10 – 14 днів.

Етіотропна терапія грипу при захворюванні:

- озельтамівір (таміфлю) - 75 мг 2 рази на добу, протягом 5 днів;
- гропрінозин – приймають, починаючи з першої доби грипу з лікувальною метою бажано після їжі, пігулку можна подрібнити, по 1 г (2 таб. по 500 міліграм, добова доза 50 мг/кг маси тіла) 3 - 4 рази на день, протягом 5-7 днів. Лікування продовжують ще 1 – 2 дні після зникнення симптомів. У важких випадках добову дозу можна збільшити в 2 рази до 100 мг/кг;

- арбідол – дія та ж, приймають, починаючи з першої доби грипу по 0,2 г (2 таб. по 0,1 г) 4 рази на день, протягом 5 днів;

- аміксин 0,125 г (1 таб.) 1 раз на день після їжі, в 1, 2 та 4-й дні від початку лікування;

- анаферон в перші 2 години по 1 таб. через кожних 30 хв., потім протягом 1 доби 3 рази на день, з другої доби і далі – по 1 таб. 3 рази на день до повного одужання.

Вітамінотерапія активує гуморальні і клітинні реакції імунітету.

Лікування легких випадків вірусної пневмонії, викликаной вірусом грипу противірусними препаратами

1) Арбідол 0,2 (2 таб.) 4 рази на день після їди, протягом 7 – 10 днів.

2) Інтерферон-альфа або гама по 1 млн МО внутрішньом'язово, щодня протягом 5 днів:

3) Тіогіпазолін 40 мг (2 мл) в/в струменево або краплинно 1 раз в день, 10 днів.

4) Аскорбінова кислота 1 г/добу протягом 5 днів.

Арбідол потрібно приймати 4 рази на добу по 2 таблетки кожні 6 годин, протягом 7-10 днів.

Крім того, як альтернативну схему рекомендують поєднувати альфа і гама-інтерферони, приймати їх від 2 до 6 разів на день протягом 10 днів. Після перерви в один тиждень повторюється та ж схема лікування.

Для лікування вагітних жінок (починаючи з 14-го тижня вагітності) можна використовувати інтерферон-альфа в супозиторіях - по 500 тис. МО двічі на день (добова доза 1 млн. МО), протягом п'яти діб.

Лікування середньо важких і важких випадків вірусної пневмонії

У лікуванні грипу, який перебігає з середньою тяжкістю, рекомендують комбінувати кагоцел і арбідол.

У перший день від початку хвороби потрібно приймати кагоцел по дві таблетки 3 рази на день, наступні три дні - по одній таблетці 3 рази на день.

Арбідол приймають 4 рази на добу по дві таблетки кожні 6 годин, протягом 7-10 днів.

Застосовувати альфа- і гама-інтерферон по тій же схемі, яка описана вище.

Можна також застосовувати інгаверін - добова доза 90 мг один раз в день, протягом п'яти днів, таміфлю - по 75 мг два рази на день протягом п'яти днів. Препарати необхідно приймати в перші дні хвороби.

Для лікування вагітних жінок (починаючи з 14-го тижня вагітності) варто використовувати альфа-інтерферони в супозиторіях по 500000 МО двічі в день, протягом п'яти діб. Потім необхідна підтримуюча терапія по 150000 МО двічі в день 2 рази на тиждень, протягом 3 тижнів.

Рекомендації по лікуванню хворих з важкими формами грипу, ускладненого пневмонією, за наявності вираженого лейкоцитозу, що супроводжується токсикогенною зернистістю нейтрофілів:

1) інтерферон-альфа і бета по 1 млн МО в/м'яз 1 раз на день, протягом 5 днів;

2) внутрішньовенні імуноглобуліни (ВІГ) безпечні в плані перенесення вірусних інфекцій, містять достатню кількість IgG, відповідального за нейтралізацію вірусів, з активністю Fc-фрагменту. ВІГ вводять в добовій дозі 400 мг/кг в/в краплинно або інфузійно по 1 мл/кг/год через день 3 рази.

Застосовують інтраглобін – ВІГ, що містить в 1 мл 50 мг IgG і близько 2,5 мг IgA.

Пентаглобін – ВІГ, збагачений IgM і містить: IgM - 6 мг, IgG - 38 мг, IgA - 6 мг в 1 мл. Застосовують дорослим 0,4 мл/кг/час, далі 0,2 мл/кг до 15 мл/кг/год. протягом 72 годин - 5 мл/кг 3 дні, при необхідності - повторний курс. Октагам - ВІГ містить в 1 мл 50 мг білків плазми, з них - 95% IgG; менше 100 мкг IgA, і менше 100 мкг IgM. Близький до нативного IgG плазми крові, присутні всі субкласи IgG.

3). імуноглобулін людський нормальний для в/м'язового застосування призначають по 6 мл (2 ампули) через день 3 рази;

4) преднізолон по 60 – 90 мг в/в краплинно і всередину в таблетках щодня протягом 3-х днів, потім поступово зменшити дозу і відмінити препарат;

5) цефтриаксон по 1,0 в/в або в/м'язово протягом 5 – 7 днів відповідно до Наказу МОЗ України № 122.

Грибкові інфекції у імунокомпрометованих хворих

Протягом останніх десятиліть має місце тенденція до зростання числа грибкових інфекцій і покращення їх діагностики. Дріжджові і цвілеві гриби входять до числа десяти найчастіше патогенів, що виявляються в клініках. Причина, по якій протягом останніх десятиліть інвазивні грибкові інфекції зустрічаються все частіше, до цих пір остаточно не визначена. Між тим, очевидно, що в патогенезі інвазивних грибкових інфекцій важливі фактори, обумовлені як станом пацієнта, так і навколишнім середовищем. Гриби є найважливішими збудниками опортуністичних інфекцій саме у імунокомпрометованих пацієнтів.

Протягом останніх 40 років, завдяки постійному вдосконаленню променевої хіміотерапії та операційної тактики досягнуті вельми значні успіхи в лікуванні онкологічних та онкогематологічних захворювань. Крім того, можливості аlogenної та аутологічної трансплантації кісткового мозку (ТКМ), так само як і трансплантації внутрішніх органів, збільшують шанси хворих на одужання. В рамках такого лікування застосовують не тільки цитостатичні, а й імуносупресивні препарати, що забезпечують функціонування трансплантата. Однак, при цьому нерідкі ускладнення у формі грибкових і бактерійних інфекцій, особливо - у хворих з нейтропенією та/або з імуносупресією. Близько 7 % лихоманок неясного генезу в стаціонарі і до 50 % у онкогематології обумовлені грибами.

Крім того, до групи ризику розвитку інфекцій відносять хворих з вторинним імунодефіцитом на тлі хронічної вірусної інфекції, ускладненнями після абдомінальних хірургічних втручань, великими тяжкими опіками, а також у недоношених новонароджених з малою масою тіла та новонароджених, яким у перші дні життя проводили інтенсивну терапію (парентеральне харчування і масивну антибактеріальну терапію).

Із супутніх факторів ризику розвитку інвазивних грибкових інфекцій можна назвати: антибіотики широкого спектра, які призначаються більше 14 діб, висококалорійне парентеральне харчування, тривалу штучну вентиляцію легень, шок, поширені опіки, що передували грибкові інфекції, кортикостероїди, блокатори H2-рецепторів, бактеріальний сепсис.

Причини виникнення інвазивних грибкових інфекцій. В Україні, де відсутні епідемічні вогнища особливо небезпечних грибкових інфекцій, провідне місце в структурі мікотичної патології займають умовно патогенні гриби.

Найбільш часто збудниками грибкової інфекції є дріжджеподібні (*Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Cryptococcus neoformans*) і цвілеві (*Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Mucor* spp.) гриби, рідше - *Fusarium* spp., Зігоміцети, *Trichosporon beigeli*. Інфікування аспергілами та іншими міцеліальними грибами зазвичай відбувається при вдиханні спор грибів, диспергованих в повітрі. *Aspergillus* spp. характеризуються інвазивним ростом крізь бронхи в легеневу тканину з ураженням кровоносних судин і наступними кровотечами, некрозами та інфарктами паренхіми легень.

Колонізація шлунково-кишкового тракту дріжджоподібними грибами, наприклад, *Candida* spp., може здійснюватися сапрофітною мікрофлорою або нозокоміальними збудниками при незадовільною обробці рук медичного персоналу.

З сучасних позицій розглядають два принципово різних механізми патогенезу кандидозу: інвазивний і неінвазивний кандидоз. **Інвазивний кандидоз** обумовлений проникненням нитчастої форми гриба *Candida* в тканини макроорганізму з розвитком системного кандидозу з ураженням вісцеральних органів. **Неінвазивний кандидоз** реалізується без трансформації гриба в нитчасту форму за рахунок проліферації його в просвіті полого резорбуючого органу – кишки або на поверхні шкіри і слизових оболонок. У патогенезі кандидозу відіграє роль розвиток і поглиблення дисбіозу і мікст-інфекцій в просвіті кишки, на поверхні шкіри і слизових оболонок, резорбція продуктів аномальної ферментації живильних речовин і метаболітів грибів.

У розвитку рецидивуючого кандидозу грають роль як неповна ерадикація грибків із слизової оболонки, так і реінфекція, екзогенна або ендогенна.

Нейтрофільні гранулоцити, моноцити і макрофаги є основною ланкою у механізмах захисту макроорганізму проти *Candida spp.* і *Aspergillus spp.*, а індукована цитостатиками тривала нейтропенія представляє особливу небезпеку для хворого. При вираженій тривалій нейтропенії ($<0,1 \times 10^9 / \text{л}$ 10 днів) існує велика ймовірність розвитку тяжкої дисемінованої грибової інфекції, яка часто закінчується смертю хворого (табл. 89). Додатковим фактором ризику розвитку тяжкої дисемінованої грибової інфекції є застосування високих доз кортикостероїдів, оскільки ці препарати викликають порушення функції імунокомпетентних клітин, а також можуть стимулювати зростання *Asperillus spp.*

Таблиця 89

Грибові захворювання у пацієнтів з нейтропенією

Збудник	Захворювання
<i>Aspergillus spp.</i> (аспергильоз)	Трахеобронхіт, інвазивний легеневий аспергильоз, дисемінована інфекція з ураженням ЦНС і/або печінки та селезінки, ураженням шкіри, придаткових пазух носа (рідко)
<i>Candida spp.</i> , загалом <i>C. albicans</i> (кандидоз)	Оральний і/або вагінальний кандидоз, кандидозний езофагіт, фунгемія, сепсис, легеневий кандидоз, ураження шкіри, ендoftальміт
<i>Fusarium spp.</i> (фузаріоз)	Ураження шкіри, фунгемія, пневмонія, синусит
Зигоміцети: <i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizomucor</i> , <i>Absidia spp.</i> (зігомікоз)	Синусит, пневмонія, абсцес мозку, дисемінована інфекція, ураження шкіри (рідко)
<i>Scedosporium spp.</i> , загалом <i>S. apiospermum</i> (сцедоспоріоз)	Абсцес мозку, ураження шкіри, ураження кісток і/або м'яких тканин (рідко)
<i>Trichosporon spp.</i> , загалом <i>T. beigellii</i> (трихоспороноз)	Фунгемія, пневмонія, ендокардит, хронічна дисемінована інфекція (рідко)

У боротьбі з грибовою інфекцією важливу роль відіграють і Т-лімфоцити (CD4+клітини). При Т-клітинному імунодефіциті зростає ймовірність розвитку інфекцій, що викликаються *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans*, а також ендемічними збудниками, які рідко зустрічаються в Європі, наприклад, *Histoplasma capsulatum*.

При ВІЛ-інфекції число Т-лімфоцитів проградієнтно зменшується, тому небезпека захворіти однією з цих інфекцій, часто - фатальним результатом для таких пацієнтів, є дуже серйозною (табл. 90).

Таблиця 90

Грибкові інфекції у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Збудник	Захворювання
<i>Aspergillus</i> spp.	Аспрегильозний трахеобронхіт, інвазивний легене- вий аспрегильоз
<i>Candida</i> spp. (загалом <i>C.albicans</i>)	Оральний і/або вагінальний кандидоз, кандидозний езофагіт, кандидозна фунгемія, легеневий кандидоз (загалом у дітей)
<i>Coccidioides immitis</i>	Дисемінований кокцидіомікоз
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Криптококозний менінгіт, криптококозна пневмонія, дисемінований криптококоз
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Гістоплазмозна пневмонія, дисемінований гісто- плазмоз
<i>Pneumocystis carinii</i>	Пневмоцистна пневмонія; в заключній стадії чи на фоні профілактики – неспецифічна картина, в тому числі - поліорганне ураження
<i>Penicillium marneffei</i>	Пеніциліоз шкіри, дисемінований пеніциліоз (енде- мічний для південно-східного азійського регіону).

Ризик виникнення інвазивної грибкової інфекції у пацієнтів обумовлений двома групами факторів, кожна з яких важлива, а їх поєднання особливо небезпечно:

1. Фактори навколишнього середовища: наявність спор міцеліальних грибів (у тому числі спор *Aspergillus* spp.) в повітрі при будівельних і ремонтних роботах і в тріщинах стін (звертати особливу увагу на стан клініки); наявність цвілі на кімнатних рослинах, присутність яких має бути строго заборонено в відділеннях, де перебувають хворі з нейтропенією; присутність цвілі в продуктах харчування (в тому числі в горіхах, хлібі, салаті, фруктах, спеціях - наприклад, в перці). Дріжджоподібні гриби (загалом роду *Candida*) можуть бути причиною типової внутрішньолікарняної інфекції завдяки вмісту клітин патогену на недостатньо оброблених руках персоналу; з цієї причини можлива також контамінація продуктів харчування (в основному, фруктових соків).

2. Фактори, що відносяться до стану пацієнта: зазвичай ризик розвитку грибкової інфекції визначається багатьма факторами, які можуть виступати синергістами; у пацієнтів із злоякісними пухлинами додатковими факторами ризику є продовжена цитопенія після проведення поліхіміотерапії, порушення клітинного імунітету і вираженість колонізації організму грибами, в основному *Candida* spp. (ураження більш ніж двох ділянок тіла).

Вірною стратегією слід визнати визначення рівня ризику для кожної групи пацієнтів, проведення відповідних діагностичних заходів при самих ранніх симптомах і ранній початок адекватної терапії. Необхідно пам'ятати, що до певного моменту від початку основного захворювання у пацієнтів групи ризику вірогідний розвиток грибкових ускладнень.

Збудники інвазивних грибкових інфекцій

Грибкові інфекції, які зустрічаються у імуноослаблених пацієнтів, належать до трьох основних категорій:

- викликаються найбільш поширеними опортуністичними грибами з родів *Candida* і *Aspergillus*, які можуть бути збудниками поверхневого ураження шкіри і слизових оболонок у пацієнтів без дефектів імунітету;

- викликаються облігатними патогенами-*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, які можуть виникати у пацієнтів без дефектів імунітету. Ці збудники здатні викликати важку дисеміновану інфекцію у пацієнтів зі СНІДом та онкологічними захворюваннями. Існує думка, що названі інфекції, що розвинулися після цитостатичного лікування, в більшості своїй є реактивацією латентної інфекції. Впливу цих збудників особливо схильні пацієнти з ВІЛ-інфекцією і злоякісними лімфомами;

- викликаються рідкісними умовно-патогенними грибами:

- феогіфомікози, збудниками яких є, наприклад, *Curvularia* spp., *Bipolaris* spp., *Alternaria* spp.;

- гіалогіфомікози, індуковані *Fusarium* spp., *Scedosporium apiospermum*;

- зігомікози, викликані *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp.

Аспергильоз. Міцеліальні гриби роду *Aspergillus* поширені в природі повсюдно. З них найбільше значення мають *Aspergillus fumigatus* (на його частку доводиться близько 90% захворювань, що викликаються аспергілами), *A. niger* (інфекції слухового проходу), *A. flavus* (колонізація і інфекція придаткових пазух носа), а також *A. terreus* і *A. nidulans*.

Із зростанням інтенсивності хіміотерапії та введенням в практику трансплантації кісткового мозку і внутрішніх органів частота інвазивного аспергильозу збільшилася. Спочатку такі ускладнення спостерігали майже виключно у пацієнтів з рефрактерним гострим мієлоїдним - лейкозом (ОМЛ), надалі аспергильоз став розвиватися і у пацієнтів з нейтропенією після інтенсивної індукції ремісії ОМЛ.

Кандидоз. Інвазивні інфекції, викликані представниками роду *Candida* (переважно - *C. albicans*), у багатьох клініках є найбільш частими мікозами у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями. Рідше зустрічаються *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* або *C. guilliermondii*. У деяких

клініках особливе значення придбали *C. tropicalis* і *C. glabrata*, що викликають інфекцію, пов'язану з центральним венозним катетером. Збільшення частки *Candida* spp., що не відносяться до *C. albicans*, може бути пов'язане з широким профілактичним застосуванням флуконазолу. Більшість цих інфекцій обумовлена ендемічною колонізацією, хоча зрідка відмічають їх нозокоміальне походження. Найважливішим фактором ризику виникнення інвазивного кандидозу є тривала гранулоцитопенія.

Кандидоз, на відміну від аспергильозу, може розвиватися у формі поверхневої і інвазивної інфекцій. Відносно недавно описаний раніше невідомий вид *Candida dubliniensis*, найбільш часто виявляється в мазках із зіву у ВІЛ-інфікованих хворих. Цей збудник може бути виділений також від пацієнтів з гранулоцитопенією. У недоношених новонароджених з малою масою тіла частою причиною фунгемії, асоційованої з катетером, є *C. parapsilosis*.

Інші грибкові інфекції. Іншими грибовими інфекціями, що заслуговують на увагу, є зігомікоз (мукороз) і криптококоз, в основному спостерігаються при СНІДі. Зігомікоз по частоті йде після кандидозу та аспергильозу. Найбільш поширеним збудником зігомікоза є *Rhizopus arrhizus*. Початок цього захворювання нагадує аспергильоз. Зараження відбувається при вдиханні спор збудника, які знаходяться в повітрі, після чого уражаються додаткові пазухи носа і легені, рідше - шкіра.

В останні роки у пацієнтів із злоякісними захворюваннями відмічено зростання числа рідкісних грибових інфекцій (гіалогіфомікозу, феогіфомікозу, трихоспоронозу). Встановлено, що "нешкідливі" гриби, такі як *Geotrichum candidum* ("молочна цвіль"), *Sacchormyces cerevisia* (пекарські дріжджі), *Rhodotorula* spp., які до цих пір вважалися непатогенних, у імунокомпрометованих пацієнтів можуть викликати інфекції з летальним результатом.

Частота інвазивних грибових інфекцій

Аспергільоз. Найбільш часто інвазивний аспергільоз (ІА) спостерігають у пацієнтів з гранулоцитопенією при ОМЛ і ТКМ, індукованої цитостатичними препаратами - до 20% пацієнтів. Рідше ІА відзначають у пацієнтів після трансплантації печінки (5-15%), комплексу "серце-легені" (10%) та нирок (<5%). Найбільш частою формою ІА є інвазивний легеневий аспергильоз (ІЛА).

Відмінності в частоті захворюваності ІА у різних категорій хворих викликані різною інтенсивністю імуносупресивної (у тому числі кортикостероидной) терапії. Поєднання тривалої нейтропенії з інтенсивною

медикаментозною імуносупресією є головним фактором ризику. Однак частота ІЛА після ТКМ в останні роки зменшується і за деякими даними складає менше 5%; ймовірно, це пов'язано із застосуванням вискоєфективної очистки повітря за допомогою НЕРА-фільтрів (High Effective Purification Air) і раннім початком застосування антимікотичних препаратів - уже при першій підозрі на аспергильоз. У будь-якому випадку "низька" частота ІА не повинна викликати відчуття безпеки, так як летальність при цьому захворюванні у деяких категорій хворих може перевищувати 90%.

Кандидоз. Орофарингеальний кандидоз зустрічається приблизно у 30% онкологічних пацієнтів після хіміотерапії і більш ніж у 90% пацієнтів зі СНІД. Кандидозний езофагіт виявляється приблизно у 20% пацієнтів зі СНІД і приблизно у 11% з них є першим симптомом цього захворювання. Частота кандидозного езофагіту у пацієнтів з онкологічними, онкогематологічними захворюваннями та трансплантаційних хворих точно невідома. Провокуючими факторами зазвичай є антибіотики, які призначаються хворим з приводу лихоманки неясного генезу, і глюкокортикоїди, що призначаються для лікування "реакції трансплантат проти господаря" після алогенної ТКМ або реакції відторгнення при трансплантації внутрішніх органів.

Інвазивний кандидоз має місце у пацієнтів після ТКМ приблизно в 25% випадків, зазвичай під час нейтропенії, через 1 - 2 тижні після ТКМ. Смертність при кандидемії досягає 40%, а при поліорганному ураженні - 90%.

Після трансплантації печінки інвазивний кандидоз відзначають в 18-30% випадків, летальність ж перевищує 75%. Факторами ризику є відторгнення трансплантату та інфекція в черевній порожнині.

У пацієнтів зі СНІД зустрічається, в основному, поверхневий кандидоз, кандидурія і інфекція, пов'язана з центральним венозним катетером.

Інші грибкові інфекції. Важливе клінічне значення, крім раніше згаданого зігомікозу, має криптококоз. Найбільш часто криптококоз відзначають у пацієнтів зі СНІД. Цю інфекцію виявляють у 5-12% таких хворих і приблизно у 4% криптококоз ЦНС є маніфестацією СНІД. У пацієнтів з нейтропенією це захворювання дуже рідкісне і не належить до захворювань, що підлягають до обов'язкового диференціального діагнозу при синдромі лихоманки неясного генезу.

Тим не менш, у пацієнтів з лімфопроліферативними захворюваннями (хвороба Ходжкіна, хронічний лімфолейкоз) на тлі комбінованої хіміотерапії частота криптококозу може досягати 8%.

При трансплантації внутрішніх органів частота криптококозу досягає 3%. У більшості цих випадків клінічна картина відповідає хронічного менінгіту, якому передували пульмональні симптоми.

Клініка, діагностика, лікування та профілактика інвазивних мікозів

Аспергильоз може бути поділений на три категорії:

- поверхневий - інфекції слухового проходу, рогівки ока, а також первинне ураження шкіри;
- неінвазивний - алергічний бронхіт і аспергильома у пацієнтів з попереднім каверноутворюючим легенеvim захворюванням (в першу чергу - з туберкульозом);
- інвазивний - виявляється, як правило, у пацієнтів з нейтропенією; розрізняють лише гостру інвазивну і хронічну некротизуючу форми.

Гострий інвазивний аспергильоз у імунокомпрометованих пацієнтів є найбільш тяжкою формою захворювання, при якій відбувається впровадження грибів у тканину легені та/або придаткових пазух носа. Звідси можлива дисемінація в інші органи - наприклад, ЦНС, печінка, нирки. Інвазивний легеневи аспергильоз може протікати як локальне або дифузне ураження легеневої паренхіми (найчастіше при лейкозах і після ТКМ) та/або як виразковий трахеобронхіт (частіше має місце при трансплантації легенів і при СНІД). Перебіг хвороби нерідко буває блискавичним.

Найважливіший прогностичний фактор, що визначає долю пацієнта - швидке відновлення нормального числа гранулоцитів. Дисемінацію відзначають приблизно у 25% хворих з інвазивним легенеvim аспергильозом.

Хронічний некротизуючий аспергильоз має більш тривалий перебіг і частіше - у пацієнтів без гранулоцитопенії або після відновлення гемопоезу. Основними симптомами при легенеvому ураженні є кашель і поступово наростаюча задишка; при ураженні печінки - збільшення рівня контрольованих ферментів в сироватці. Без лікування хронічний некротизуючий аспергильоз може привести до летального результату.

Діагноз інвазивного аспергильозу важко поставити за життя хворого.

У імунокомпетентних пацієнтів ця інфекція, як правило, протікає непомітно.

У пацієнтів групи ризику при перших же підозрілих симптомах потрібно думати про інвазивну грибкову інфекцію.

Типовими клінічними симптомами інвазивного аспергильозу у пацієнтів з нейтропенією є гостра одностороння плевральна біль, кашель, задишка, рідше - кровохаркання, при аускультатії відзначають такі ж зміни, як і при плевропневмонії. Диференціальну діагностику слід проводити з тромбоемболією легеневої артерії. Часто першим симптомом

інвазивної грибової інфекції є рефрактерна до антибіотиків нейтропенічна лихоманка, а також нодулярні інфільтрати на рентгенограмах і комп'ютерних томограмах легенів, синусит неясної етіології або носова кровотеча, періорбітальна біль і набряк, ураження шкіри (грибова емболія), ураження ЦНС, абсцес мозку (неврологічні симптоми, сплутаність свідомості).

Аспергильоз придаткових пазух носа і дисемінований аспергильоз, в тому числі з ураженням ЦНС, зустрічаються значно рідше інвазивного легеневого аспергильозу. Зміни на шкірі у вигляді папульозних елементів з центральним некрозом можуть бути ознакою дисемінованого аспергильозу і тут необхідна біопсія.

При рентгенографії органів грудної клітини не завжди виявляються характерні зміни. Виявлення нодулярних або рідше дифузних інфільтратів вимагає проведення комп'ютерної томографії для виключення інвазивного аспергильозу. При комп'ютерній томографії дані характерні і виявляються раніше, ніж при рентгенографії органів грудної клітки (табл. 91). Типовим є нодулярний інфільтрат з симптомом "обідка".

Чіткі ознаки ІА проявляються, у більшості випадків, тільки після закінчення гранулоцитопенії. В деяких випадках діагноз ІА можна поставити тільки на підставі результатів біопсії, яку в періоді аплазії кровотворення провести досить складно. Тому в багатьох клініках застосовують бронхоскопію (з бронхоальвеолярним лаважем), при якій можна отримати необхідний матеріал для дослідження. Крім бронхоскопії отримати матеріал можна за допомогою тонкоголкової трансторакальної біопсії.

Важливим діагностичним методом є застосування полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), за допомогою якої досліджують матеріал, отриманий при бронхоальвеолярному лаважі або пункції. Можливо також визначення специфічної ДНК аспергил за допомогою ПЛР у крові. Мікробіологічне дослідження рідко дозволяє виявити присутність збудника в гемокультурі; також недостатньо ефективні рутинні серологічні дослідження. Інвазивний аспергильоз без лікування завжди завершується летально. У пацієнтів групи високого ризику антимікотична терапія також далеко не завжди успішна.

Лікування аспергильозу. Оскільки прогноз захворювання в більшості випадків несприятливий, при його лікуванні необхідно дотримуватися таких правил: як можна раніше підозрювати наявність аспергильозу і здійснювати його діагностику; негайно починати антимікотичну терапію; прагнути швидше відновлювати рівень гранулоцитів і скасовувати (при неможливості - зменшувати дозу) кортикостероїди (табл. 91).

Таблиця 91

Діагностика і лікування грибкових інфекцій у
імуноскомпрометованих пацієнтів

Захворювання	Діагностика	Вибір лікування	Коментар
Аспергильоз			
Інвазивна інфекція	Біопсія (гістологіч. аналіз і посів) Комп'ютерна томографія	Амфо-В+флюцитозін Амбізом	Необхідне невідкладне відновлення рівня гранулоцитів
Кандидоз			
Ураження ротової порожнини та глотки	Мікроскопія та посів (мазки та змиви)	Суспензія Амфо-В per os Флуконазол per os	При тяжкому ураженні показано парентеральне харчування
Ураження стравоходу	Езофагодуоденоскопія із взяттям біопсії (гістологіч. аналіз і посів)	Амфо-В в/в Флуконазол per os / ітраконазол при ВІЛ	Можуть зустрічатися штами, рефрактерні до флуконазолу/ітраконазолу
Ураження вагіни	Мікроскопія та посів виділень	Клотримазол у свічках	Рецидиви при імуносупресії, <i>C. glabrata</i> при ВІЛ
Інфекція сечовивідних шляхів	Мікроскопія та посів сечі	Флуконазол per os в/в: флуконазол або Амфо-В	Якщо можливо, виділення сечового катетеру
Кандидемія	Посів крові	Амфо-В+флуцитозін	Якщо можливо, виділення центрального венозного катетера
Хронічна дисемінована інфекція	Біопсія (гістологія та посів)	Флуконазол per os, якщо збудник до нього чутливий або Амфо- В в/в	Альтернативно: Амбізом
Ураження легень	Біопсія (гістологіч. аналіз і посів)	Амфо-В+флюцитозін	Діагноз часто складний
Фузаріоз			
Дисемінована інфекція	Біопсія (гістологіч. аналіз і посів) + посів крові	Амфо-В+флуцитозін Амбізом	Необхідне негайне відновлення рівня гранулоцитів
Криптококоз	Мікроскопія ліквора; посів ліквора, крові, сечі, бронхоальвеолярного лаважу	Амфо-В+флуцитозін Флуконазол в/в Амбізом	Серологічна діагностика (вияв антигену, особливо - в лікворі) вельми інформативний
Зигомікоз			
Синусити, абсцес мозку, пневмонія, дисемінована інфекція	Біопсія (гістологіч. аналіз + мікробіологічне дослідження)	Амфо-В Амбізом	Показана рання операція, гістологічно схожа на аспергильоз

Продовження таблиці

Захворювання	Діагностика	Вибір лікування	Коментар
<i>Сцедоспориоз (Scedosporium apiospermum)</i>			
Ураження шкіри, кісток, мозку, інфекція м'яких тканин	Біопсія (гістологіч. аналіз і посів)	Ітраконазол Міконазол (рідко)	Показана рання операція, гістологічно схожа на аспергильоз і фузаріоз
<i>Феогіфомікоз</i>			
Інфекція шкіри, ЦНС	Біопсія (гістологіч. аналіз і посів)	Амфо-В+флуцитозин Ітраконазол	Показана рання операція

В даний час терапією вибору інвазивного аспергильозу є внутрішньовенне введення амфотерицину В (амфоціла), ліпідного комплексу (амфоліпа) або ліпосомального амфотерицину В (амбізома) (табл. 91, 92.). З побічних ефектів амфотерицину В відзначають нефротоксичність та інфузійні реакції: лихоманку, озноб і бронхоспазм.

При ІА необхідна доза амфотерицину В становить 1 мг/кг/добу, максимальна доза - до 1,5 мг/кг/добу. Існує спосіб застосування амфотерицину В, при якому початкова доза становить 0,1 мг/кг/добу з поступовим її збільшенням (протягом 2 - 3 днів) до терапевтичної. Однак для пацієнтів з групи високого ризику цей спосіб не підходить, так як хворий потребує невідкладного лікування. Альтернативний спосіб полягає в пробному введенні 1 мг амфотерицину В протягом 30 хв з наступним введенням повної добової дози препарату. У деяких клініках у перший день лікування повну дозу (1 мг/кг) амфотерицину В вводять без пробного введення.

Введення амфотерицину В має тривати 2 – 4 год. У разі вираженої побічної реакції показано профілактичне (або при появі побічних симптомів) введення антигістамінних препаратів, в дуже серйозних випадках - кортикостероїдів.

В якості альтернативних ліків запропоновані ліпосомальні форми амфотерицину В (амбізом) і ліпідний комплекс (амфоліп). Ефективність амбізому при інвазивному аспергильозі порівняно з амфотерицином В виявляється більш високою або порівнянної; з цим пов'язано дозування препаратів: 3-5 мг/кг для амбізому, 3 мг/кг для амфоцілу та 5 мг/кг для амфоліпу.

Альтернативою є застосування азольних похідних ітраконазолу та вориконазолу (табл. 91, 92.). Особливостями ітраконазолу є те, що необхідна "доза насичення" становить 600 - 800 мг протягом перших п'яти днів і він в даний час доступний тільки в формі для прийому всередину. Клінічне значення ітраконазолу може бути визначено терміном

”засіб підтримуючої терапії”, тобто пацієнти переводяться на прийом ітраконазолу після того, як буде досягнутий терапевтичний ефект від введення амфотерицину В.

Поряд з медикаментозним лікуванням, за життєвими показаннями (наприклад, при загрозливій кровотечі з судин, пошкоджених інвазією грибів) проводять оперативне втручання, яке може бути ефективно виконане навіть в період аплазії кровотворення за умови трансфузійної підтримки тромбоконтратом і еритроцитарною масою.

Нозокоміальний інвазивний аспергільоз найчастіше вражає пацієнтів, які отримали мієлоаблативну терапію при гострих лейкозах або ТКМ. Оскільки спори *Aspergillus spp.* знаходяться в повітрі житлових приміщень, необхідно проводити профілактичні заходи, спрямовані на зменшення концентрації спор в повітрі або на їх повне виділення. Це стосується, перш за все, відділень ТКМ. Для цього використовують такі методи: високоефективну очистку повітря за допомогою НЕРА-фільтрів, подачу повітря в приміщення під підвищеним тиском (повітря постійно “видавлюється” назовні через спеціальні отвори разом з пилом, спорами грибів і т.д.) і приміщення з ламінарним потоком повітря.

Пацієнтам групи високого ризику з профілактичною метою призначають амфотерицин В внутрішньовенно в дозі 0,3-0,5 мг/кг/добу 3 рази на тиждень. В результаті такої профілактики частота інвазивного аспергильозу може бути знижена, однак загальне виживання пацієнтів також може виявитися зниженим через його токсичність. Тим не менш, багато клінік застосовують таку профілактику.

Пероральна профілактика ітраконазолом (200 - 600 мг/добу) знижує частоту виникнення інвазивних грибкових інфекцій. Ітраконазол не володіє вираженою токсичністю, але при прийомі препарату не завжди досягається терапевтична концентрація в плазмі крові. Для профілактики проривних грибкових інфекцій призначають також воріконазол 3 мг/кг в/в або 200 мг всередину, кожні 12 год.

Кандидоз. Класифікація кандидозу за глибиною ураження:

- поверхневий кандидоз з ураженням слизових оболонок (порожнини рота, глотки, стравоходу, товстої кишки, піхви) і/або шкіри, наприклад, кандидоз порожнини рота;
- поверхневий інвазивний кандидоз з розповсюдженням інфекції за межі базальної мембрани, але без ураження паренхіми органів;
- гострий глибокий дисемінований кандидоз з ураженням паренхіматозних органів і нервової системи, наприклад, ендодальміт, ендокардит;

- хронічної глибокий дисемінований кандидоз, наприклад, гепато-лієнальний кандидоз;
- кандидемії з виділенням збудника з крові.

Клінічні форми кандидозу відрізняються великим різноманіттям, основними з них є: кандидоз шкіри, нігтьових валиків і нігтів, слизової оболонки рота, геніталій, дихальних шляхів і вуха, травного тракту, кандидозний менінгіт, кандидозний ендокардит, перикардит, міокардит; кандидозний тромбофлебіт; кандидозний остеомієліт, артрит, медіастиніт; внутрішньочеревні абсцеси, перитоніт, абсцеси селезінки, печінки, підшлункової залози асоційовані з *Candida spp.*; кандидозний ендофтальміт; кандидемія і гострий гемобластозний кандидоз.

У деяких пацієнтів, після ТКМ в періоді гранулоцитопенії, може розвинутися дисемінований кандидоз з ураженням печінки, селезінки, нирок, серця, шлунково-кишкового тракту, очеревини, легенів, мозку та шкіри. Тому при виявленні кандидемії обов'язкове додаткове обстеження для виявлення вогнищ дисемінації (комп'ютерна томографія органів черевної порожнини, офтальмоскопія з розширенням зіниці та ін.). Патогенами тут виступають *C. albicans* (7% -12%), інші види *Candida* - в основному *C. tropicalis* (25% -38%).

Гепато-лієнальний кандидоз - форма, типова для пацієнтів з гранулоцитопенією, що супроводжується, як правило, спочатку рефрактерною до антибіотиків нейтропенічною лихоманкою з/без виявлення збудника в гемокультурі. Крім пролонгованої фебрильної або субфебрильної лихоманки характерною ознакою гепато-лієнального кандидозу є збільшення рівня γ -глюкуроніл-транспептидази і лужної фосфатази в сироватці крові, що свідчить про холестази. Посів крові у таких хворих практично завжди безрезультатний. При збільшенні рівня гранулоцитів лихоманка зазвичай зменшується, однак з'являються гіперферментемія і характерні радіологічні ознаки ураження печінки і селезінки (комп'ютерна томографія, магніто-резонансна томографія) (табл. 91).

При підозрі на гепато-лієнальний кандидоз необхідно провести комп'ютерну томографію, магніто-резонансну томографію чи УЗД черевної порожнини. Пункційна біопсія печінки з метою отримання матеріалу для мікробіологічного дослідження часто виявляється неефективною, хоча іноді діагноз ставлять на підставі дослідження біоптату.

Кандидоз слизових оболонок з ураженням рото-глотки, стравоходу і вагіни, як правило, легко розпізнається макроскопічно завдяки характерному білому нальоту. Типовими симптомами є сухість у роті, спрага, печія в місцях ураження, дисфагія, виділення з піхви.

Для підтвердження діагнозу необхідно провести мікроскопічне дослідження. Колонізацією прийнято вважати ситуацію, при якій збудник виявляється у двох або більше різних областях організму. У цій ситуації високий ризик розвитку інвазивного кандидозу.

Розпізнавати види *Candida* при мікробіологічному дослідженні необхідно з таких міркувань: інфекція, викликана деякими грибами роду *Candida*, які не належать до виду *C. albicans*, частіше дисемінує і протікає важче, з більш високим рівнем летальності. Крім того, деякі види *Candida*, наприклад, *C. krusei* і *C. glabrata*, малочутливі до флюконазолу.

Як і при інвазивному аспергильозі, діагноз дисемінованого кандидозу є важким; диференціальну діагностику необхідно проводити так само, як при синдромі нейтропенічної лихоманки. Діагноз ставлять на підставі виявлення кандидемії, однак за допомогою посівів крові розпізнається не більше 60% випадків гострого дисемінованого кандидозу. Додатково використовують серологічні дослідження, однак ефективність цих методів не перевищує 50%. Застосовують також ПЛР-діагностику у хворих на дисемінований кандидоз.

Можна виділити основні клінічні і лабораторні ознаки кандидозу: клінічні і гістологічні ознаки грибкових інфекцій; гіпертермія, резистентна до антибіотиків широкого спектру дії; позитивна серологічна реакція; багатофокусна колонізація *Candida* у хворих, що мають чинники ризику; виділення грибів роду *Candida* з крові та інших стерильних анатомічних зон; виявлення грибкового ендоефіталізу.

Чинники ризику інвазивного кандидозу: тривала антибактеріальна терапія препаратами широкого спектру дії; виділення *Candida* spp. з двох і більш анатомічних зон; проведення програмного гемодіалізу; багатократні трансфузії компонентів і препаратів крові; тривале знаходження у відділенні інтенсивної терапії; катетеризація венозних судин; тривала катетеризація сечового міхура; парентеральне харчування, особливе застосування жирових емульсій; зондове ентеральне харчування; операції на органах черевної порожнини, особливо з приводу перфорацій порожнистих органів і гострого панкреатиту; опіки II-III ступеня, важкі черепно-мозкові травми, поєднані травми; важкі інфекції (сепсис, перитоніт інтраабдомінальні абсцеси); імуносупресивні стани (цукровий діабет, застосування імунодепресантів, тривале лікування кортикостероїдами, хіміо- і променева терапія пухлин, ВІЛ-інфекція; діарея або виражений мукозит.

Оскільки у більшості випадків мова йде про кандидемію, асоційовану з центральним венозним катетером (ЦВК), то у клінічно нестабільних хворих ЦВК необхідно терміново видалити. Якщо пацієнт клінічно стабільний, то за умови повноцінної антимікотичної терапії можна почекати відновлення гемопоезу до рівня гранулоцитів $1,0 \times 10^9/\text{л}$ і тромбоцитів $50 \times 10^9/\text{л}$, щоб зменшити небезпеку кровотечі.

Лікування кандидозу. У даний час існує 4 групи протигрибкових препаратів: полієни, азоли, аліламіни, препарати інших груп (табл. 91).

Амфотерицин В. Найбільш широкий спектр протигрибкової активності властивий полієновому антибіотику - амфотерицину В. Він є стандартом при лікуванні інвазивних мікозів, але відрізняється високою токсичністю. Доза препарату, що рекомендується, - 0,5-1 мг/добу протягом 10-14 днів. Мають ряд переваг ліпід-асоційовані форми амфотерицину. Парентеральне введення амфотерицину В використовують лише у випадках інфекції грибами, не чутливими до флуконазолу, зокрема *C. krusei* і *C. glabrata* і при аспергільозі.

Тактика застосування амфотерицину В при інвазивному кандидозі (кандидемії, кандидозному езофагіті і дисемінованій інфекції) практично така ж, як при інвазивному аспергільозі, але доза препарату становить 0,5 - 0,7 (максимально 1,0) мг/кг/добу (табл. 91, 92).

Ністатин мало всмоктується в кишку і не виводиться парентерально. Спектр його застосування обмежується призначенням при орофарингіальному кандидозі, поверхневому кандидозі стравоходу, неінвазивному кандидозі кишечника (табл. 92).

Похідними азолів є імідазоли (клотримазол, міконазол, кетоконазол) і тріазоли 1-го покоління (флуконазол, ітраконазол) і 2-го покоління - похідні флуконазолу (воріконазол, равуконазол) і похідні ітраконазола (позаконазол і альбаконазол). Препаратам цієї групи властиві широкий спектр активності, простота в застосуванні, обмежена токсичність, що робить їх препаратами вибору для лікування інвазивних мікозів.

Флуконазол. При поверхневому та інвазивному кандидозі (кандидемія і гепато-лісепальний кандидоз) призначають похідні азолів, і, в першу чергу, флуконазол по 100 мг/добу при орофарингіальному кандидозі і 800 мг/добу при дисемінованому кандидозі (табл. 91, 92). Профілактична доза флуконазолу, складає 50-400 мг/добу (у середньому 6 мг/кг/добу).

Оскільки деякі гриби роду *Candida*, не пов'язані з видом *C. albicans*, слабо-чутливі до флуконазолу, то при загрозливих для життя станах необхідна початкова терапія амфотерицином В, можливо, з додаванням

флуконазолу. Лікування флюконазолом проводять після ідентифікації збудника та стабілізації стану хворого. Флуконазол призначають по 75 - 100 мг/кг/добу в 4 прийоми у комбінації з амфотерицином В (табл. 91, 92). Доза флуконазолу 150 мг/кг/добу є занадто великою і без моніторингу концентрації в сироватці може викликати мієлосупресію. Рідкісними ускладненнями є нудота, блювання, діарея аж до ентероколіту, печінкова токсичність, екзантема, а також ускладнення з боку ЦНС (головний біль, порушення свідомості). В залежності від місцевої епідеміологічної ситуації первинно-резистентними до флуконазолу виявляються близько 5% (*C. albicans*). У зв'язку з цим флуконазол повинен застосовуватися тільки в складі комбінованої терапії.

Воріконазол. Основною відмінністю воріконазолу від його попередника, флуконазолу є ширший спектр антифунгальної активності. Воріконазол блокує синтез ферменту 14а-деметилази, пов'язаного з продукцією ерго-стабілу – важливого компоненту мембрани клітини грибів. Призначають воріконазол у дозі 0,2 – 0,4 г/добу, всередину або в/в, краплинно (табл. 92).

Равуконазол має хімічну структуру, схожу з флуконазолом і воріконазолом. Має широкий спектр активності, включаючи полірезистентні штами. Активний відносно *Candida* spp., включаючи *C. krusei* і *C. glabrata*, а також *Scedosporium* spp., *Aspergillus* spp. і *Cryptococcus neoformans*. Равуконазол призначають в дозі 5 і 10 мг/кг/добу.

Тербінафін (ламизил) - препарат з широким спектром дії, активний відносно дерматофітів, цвілі (у тому числі і аспергіл), диморфних грибів, з первинною фунгіцидною дією і дуже високою активністю при системних мікозах. Тербінафін призначають в дозі 250 мг в день протягом 4 тижнів.

Кетоконазол (нізорал) у дозі 200 - 400 мг на добу приводить до очищення слизових оболонок від нальотів молочниці протягом 24 - 72 годин. Усунення шкірних пошкоджень вимагає 2 - 9 тижнів. Випускають в пігулках по 200 мг (табл. 92).

Інтраконазол (інтругар) в концентрації в 100 разів меншою чим кетоконазол пригнічує включення 14С-ацетата в ергостерії клітин гриба, чим досягається фунгіцидна або фунгістатична дія. Активність препарату показана при інфекціях, викликаних *Candida*, *Aspergillus*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii* при різних шляхах зараження. Інтраконазол добре проникає і розподіляється в органах і тканинах, де його концентрація в 2-5 разів вище за рівень в плазмі. Препарат застосовується для лікування поверхневих системних мікозів. Інтраконазол призначають по 100 мг щодня протягом 15 днів (табл. 92).

Ітраконазол (орунгал) інгібірує синтез ергостерину клітинної мембрани грибів, що обумовлює протигрибковий ефект препарату. Ітраконазол активний відносно *Candida albicans*, інших видів роду *Candida*, *Aspergillus* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp., *Cryptococcus neoformans*, дерматофітів і дріжджеподібних грибів, в т.ч. *Fonsecaea* spp., *Histoplasma* spp., *Pseudallescheria boydii* і *Penicillium marneffei*. Призначають при оральному кандидозі по 100 мг 1 раз/доб. протягом 15 днів, при вульвовагінальному кандидозі по 200 мг 1 раз/доб. протягом 3 днів, при поверхневому кандидозі по 100 мг 1 раз/доб. протягом 7 днів, при ураженні висококератинізованих зон шкіри, таких як грона рук і стопи, призначають додаткове лікування по 100 мг/доб. протягом 15 днів.

Позаконазол є похідним ітраконазолу. Препарат має дуже низьку розчинність у воді, в даний час він доступний тільки у формі для прийому всередину. Позаконазол відрізняється широким спектром активності. Має високу активність відносно дріжджів, включаючи *Candida* spp. і *Cryptococcus neoformans*, а також більшості міцеліальних збудників мікозів, зокрема полірезистентних *Scedosporium* і *Fusarium* spp. Важливою особливістю позаконазолу є його відмінна від більшості інших антимікотиків активність проти збудників зигомікозів – *Rhizopus*, *Mucor* і *Absidia* spp.

Альбаконазол характеризується широким спектром активності *in vitro*, діє проти *Candida* spp., *Aspergillus* spp. і *Paecilomyces* spp.

Ехінокандіни є новим класом антимікотиків з відмінним від інших антимікотиків механізмом дії, пов'язаним з блокадою синтезу 1,3- β -D-глюкана, – важливого структурного і функціонального компоненту клітинної стінки грибів. У зв'язку з тим що 1,3- β -D-глюкан відсутній в організмі людини, ехінокандіни мають дуже хорошу переносимість з мінімальною кількістю небажаних явищ.

Каспофунгін – напівсинтетичний водорозчинний ліпопептид, що отримується при ферментації продуктів життєдіяльності гриба *Glarea lozoyensis*. Каспофунгін проявляє фунгіцидну активність проти *Candida* spp., включаючи резистентні (*C. krusei*) і з пониженою чутливістю (*C. glabrata*) до азолів, або резистентні до амфотерицину В (*C. lusitaniae*) штами. Каспофунгін не активний відносно *Cryptococcus neoformans*, фунгістатично діє на *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* і *A. Terreus*. Каспофунгін призначають в дозі 70 мг в перший день, потім – 50 мг на добу.

Мікафунгін є синтетичним препаратом, що отримується при хімічній переробці продуктів життєдіяльності гриба *Coleophoma empedri*. Має широкий спектр активності *in vitro*, який включає *C. albicans*, *C. glabrata*,

C. tropicalis, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, зокрема резистентні до азолів і амфотерицину В штами. Активний відносно *Aspergillus* spp., хоча і не надає на них фунгіцидної дії. Як і всі ехінокандини, мікафунгін не активний проти *Cryptococcus*, *Fusarium* і *Trichosporon* spp.

Анідулафунгін має спектр активності, схожий з каспофунгіном і мікафунгіном. Має високу активністю *in vitro* відносно *Candida* spp., включаючи штами, резистентні до флуконазолу і ітраконазолу, менш активний проти *C. famata* і *C. parapsilosis*. Відносно *Aspergillus* spp. анідулафунгін активніший, ніж ітраконазол і амфотерицин В.

Тривалість лікування при кандидемії повинна бути не менше 14 днів, при дисемінованій інфекції - щонайменше до тих пір, поки не сануються вогнища. В кожному випадку тривалість терапії визначається клінічною ситуацією.

Одним з методів зниження частоти інвазивного кандидозу є пероральне застосування флуконазолу в дозі 100 - 400 мг/добу або ітраконазолу в дозі 100 мг/добу тривало (табл. 92). В інших випадках рішення про вибір протигрибкового препарату повинно ґрунтуватися на даних про колонізацію пацієнта грибами роду *Candida* або іншими збудниками.

Ентеральне лікування доцільно поєднувати з місцевим застосуванням протигрибкових мазей і рідин. Не зважаючи на позитивний ефект, який спостерігається впродовж всього курсу лікування і у найближчі після його завершення терміни, відміна препарату призводить до поступових рецидивів грибкових уражень. Тому схеми лікування хворих хронічним кандидозом індивідуальні.

При проведенні тривалої антибактеріальної терапії потрібна профілактика грибкових інфекцій. Профілактичним препаратом, що широко застосовується є ністатин. Проте він ефективний для профілактики кандидозу тільки в просвіті кишечника. Системна абсорбція його не перевищує 3-5%. Тому препаратами вибору слід вважати препарати з групи тріазолів (флуконазол, ітраконазол), що призначаються одноразово в ударних дозах.

У профілактиці кандидозу у осіб, страждаючих важкими захворюваннями, які розглядаються як сприяючі чинники (цукровий діабет імунодефіцитні стани), ефективні тільки системні азольні препарати і амфотерицин. При виборі системного антимікотика слід віддавати перевагу тріазолам: флуконазолу і ітраконазолу.

При лікуванні вагітних жінок місцеві антимікотики за свідченнями можна призначати тільки в II і III триместрах. Системні антимікотики при вагітності не рекомендуються.

Криптококоз. Зараження відбувається при вдиханні контамінованого повітря і пилу. У імунокомпроментованих пацієнтів розвивається пневмонія, найчастіше - у тих, хто отримував імуносупресивну терапію. Після пневмонії (клінічно "пневмонія неясного генезу") зазвичай відбувається дисемінація, яка маніфестує як криптококовий менінгіт. Типовими симптомами такого менінгіту є головний біль, загальмованість, симптоми підвищення внутрішньочерепного тиску, парези черепно-мозкових нервів. Менінгізм відзначають приблизно у половини пацієнтів, у хворих зі СНІД - ще рідше.

Діагноз криптококозу ставлять на підставі виявлення криптококів у посівах крові або ліквору. При люмбальній пункції зазвичай має місце підвищений тиск ліквору. В лікворограмі відзначають збільшений цитоз (не обов'язково), підвищений вміст білка і знижений вміст глюкози. При мікроскопічному дослідженні можуть бути виявлені типові інкапсульовані клітини гриба. Криптококовий антиген в лікворі і крові виявляється приблизно в 90% випадків, цей метод до сих пір є простим і надійним засобом діагностики і може застосовуватися для скринінгу при підозрі на криптококоз. Мікробіологічне дослідження ліквору на спеціальних поживних середовищах (наприклад, ВАСТЕС) також є високо чутливим діагностичним методом.

Криптококовий менінгіт у імунокомпрометованих пацієнтів так само, як і інвазивний аспергильоз, без лікування завжди веде до загибелі хворого, навіть в тому випадку, коли захворювання протікає підгостро. Рання діагностика поряд з іншими показниками, наприклад, тиском ліквору, має важливе прогностичне значення. Летальність при криптококовому менінгіті вища, перш за все, у імунокомпроментованих пацієнтів, які не страждають на СНІД.

Терапією вибору при криптококозі є комбінація: амфотерицин В (0,7-1,0 мг/кг/добу) + флуконазол (100 - 150 мг/кг/добу, розділені на 4 дози). У пацієнтів зі СНІДом доза флуконазолу становить 400 мг/добу. Таке початкове лікування має тривати протягом не менше 14 днів, після чого призначають підтримуючу терапію флуконазолом у дозі 400 мг/добу протягом восьми тижнів. При нетяжкому перебігу можлива первинна монотерапія флуконазолом або ітраконазолом (табл. 91, 92). Імовірність одужання є відносно невисокою. Лікування має тривати до тих пір, поки не буде досягнута мікробіологічна санація ліквору і титр антигенів

криптококозу в лікворі знизиться до значення 1:8 і менше. Ітраконазол також ефективний при криптококовому менінгіті і може бути альтернативою флуконазолу, проте необхідно враховувати його погану проникність через гематоенцефалічний бар'єр.

Профілактика криптококозу актуальна тільки для хворих на СНІД з рівнем CD4+ Т-лімфоцитів $<0,2 \times 10^9/\text{л}$. У цих випадках стандартним методом профілактики є довічне призначення флуконазолу в дозі 100 - 200 мг/добу. Так як частота криптококозу в різних регіонах істотно варіює, таку первинну профілактику криптококозу проводять далеко не скрізь.

Інші грибкові інфекції є рідкісними, тому для їх діагностики застосовують культуральні дослідження різних біосубстратів (крові, ліквору, тканини) і гістологічне дослідження біоптату. Серологічні дослідження не розроблені, за винятком гістоплазмозу.

Терапією вибору при практично всіх опортуністичних грибкових інфекціях є комбінація амфотерицин В + флуконазол або монотерапія амбізомом. Амфотерицин В неефективний щодо *Candida lusitanae*, *Scedosporium spp.* і мало ефективний при лікуванні мікозів, обумовлених зигоміцетів, *Trichosporon beigelii* і *Fusarium spp.*

Емпірична терапія при лихоманці неясного генезу. Вищезгадані лікувальні підходи рекомендують в тих випадках, коли збудник інфекції відомий. Досить часто, особливо в ранньому періоді грибової інфекції, за винятком фунгемії, визначити збудника не вдається. Труднощі діагностики та висока летальність пацієнтів з нейтропенією від інвазивних грибкових інфекцій, які нерідко виявляються тільки на аутопсії, змусили розробити концепцію емпіричної антимікотичної терапії. Її проводять у випадках фебрильної лихоманки, рефрактерної до антибіотиків. Лихоманка вважається рефрактерною, якщо фібрилітет зберігається протягом 5-7 днів на тлі застосування антибіотиків широкого спектра дії. В якості стандарту в такій ситуації прийнято вважати застосування амфотерицину В в дозі 0,5-0,6 мг/кг/добу. Флуконазол також може використовуватися для емпіричної терапії. В якості альтернативи можливо призначення амбізому (табл. 91, 92).

Таблиця 92

Протигрибкові препарати. Основні характеристики і особливості застосування

Міжнародна назва	Лікарська форма	Режим дозування	Особливості препарату
<i>Полієни</i>			
Амфоте-рицин В	Пор. д/інф. 0,05 г у флак. Мазь 3% в тубах по 15 г та 30 г.	В/в Дорослі та діти: тест-доза 1 мг в 20 мл 5% р-ну глюкози на протязі 1 год.; лікувальна доза 0,3–1,5 мг/кг/доб. Правила введення лікувальної дози: розводять у 400 мл 5% р-ну глюкози, вводять зі швидкістю 0,2–0,4 мг/кг/год. Місцево Мазь наносять на уражені ділянки шкіри 1–2 рази на добу.	Володіє широким спектром протигрибкової активності, проте високотоксичний. Застосовується в/в при тяжких системних мікозах. Тривалість лікування залежить від виду мікозу. Для профілактики інфузійних реакцій проводять премедикацію з використанням НПЗП і антигістамінних ЛЗ. Вводити тільки на 5% розчині глюкози. Місцево застосовують при кандидозі шкіри.
Амфоте-рицин В ліпосо-мальний	Пор. д/інф. 0,05 г у флак.	В/в Дорослі та діти: 1–5 мг/кг/доб.	Переноситься краще, ніж амфотерицин В. Застосовують у пацієнтів з нирковою недостатністю, при неефективності стандартного препарату, його нефротоксичності або інфузійних реакціях на фоні премедикації. Вводити тільки на 5% розчині глюкози
Ністатин	Пігулки 250 тис. МО та 500 тис. МО. Пігулки вагін. 100 тис. МО Мазь 100 тис. Од/г.	Всередину Дорослі: 500 тис.–1 млн МО кожні 6 год. на протязі 7–14 днів; при кандидозі ротової порожнини та глотки розсмоктувати по 1 табл. кожні 6–8 год. після їжі. Діти: 125–250 тис. МО кожні 6 год. на протязі 7–14 днів. Інтравагінально По 1–2 піг. вагін. на ніч на протязі 7–14 днів. Місцево Мазь наносять на уражені ділянки шкіри 2 рази на добу.	Діє тільки на гриби Candida. Практично не всмоктується в ШКТ, діє тільки при місцевому контакті. Показання: кандидоз шкіри, порожнини рота і глотки, кишечника, кандидозний вульвовагініт.

Продовження таблиці

1	2	3	4
<i>Азоли</i>			
Ітраконазол	Капс. 0,1 г Р-н д/вжив. в середину. 10 мг/мл у флак. по 150 мл.	Всередину Дорослі: 0,1-0,6 г кожні 12-24 год., доза і трива- лість курсу залежить від виду інфекції; при кандидозному вуль- вовагініті - 0,2 г кожні 12 год. один день або 0,2 г/добу протягом 3 днів.	Має широкий спектр активно- сті і досить хорошу переноси- мість. Показання: аспергільоз, спо- ротри-хоз, кандидоз страво- ходу, шкіри та її придатків, слизових оболонок, кандидоз- ний вульвовагініт, дерматомі- коз, висівкоподібний лишай. Капс. слід приймати під час або відразу після їжі, р-н - за 1 год. або через 2 години після їжі
Флуконазол	Капс. 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г. Пор. для вигот. сусп. д/вжив. в середину 10 мг/мл та 40 мг/мл у флак. по 50 мл. Р-н д/інф. 2 мг/мл у флак. по 50 мл.	Всередину Дорослі: 0,1-0,6 г/добу в 1 прийом, тривалість курсу за- лежить від виду інфекції; при споротрихозі і псевдо- але-шеріозі - до 0,8-0,12 г/добу; при кандидозному оніхомікозі і пароніхії - 0,15 г 1 раз на тиждень; при лишай - 0,4 г однора- зово; при кандидозному вульво-вагініті 0,15 г одно- разово. Діти: при кандидозі шкіри і слизових оболонок - 1-2 мг/кг/добу в 1 прийом; при системному кандидозі та криптококозі - 6-12 мг/кг/добу в 1 прийом. В/в Дорослі: 0,1-0,6 г/добу в 1 введення; при споротрихозі і псевдо-алешеріозе - до 0,8- 0,12 г/доб. Діти: при канди- дозі шкіри і слизових оболонок - 1-2 мг/кг/доб. в 1 введення; при системному кандидозі та криптококозі - 6-12 мг/кг/доб. в 1 введення. В/в вводять шляхом повіль- ної інфузії зі швидкістю не більше 10 мл/хв.	Найбільш активний щодо <i>Cand- ida spp.</i> , криптококів, дермато- міцетів. Препарат вибору для лікування кандидозу. Проникає через гематоенцефа- лічний бар'єр, висока концент- рація в спинномозковій рідині і сечі. Дуже добре переноситься. Інгібує цитохром Р-450 (слаб- кіше, ніж ітраконазол)

Продовження таблиці

1	2	3	4
Кетоконазол	Пігулки 0,2 г. Крем 2% в тубах по 15 г. Шамп. 2% у флак. по 25 мл та 60 мл.	Всередину Дорослі: 0,2-0,4 г/добу в 2 прийоми, тривалість курсу залежить від виду інфекції. Місцево Крем наносять на уражені ділянки шкіри 1-2 рази на добу протягом 2-4 тижнів Шамп. використовують при себорейній екземі і лупі - 2 рази на тиждень протягом 3-4 тижнів, при лишай - щодня протягом 5 днів (наносять на уражені ділянки на 3-5 хв., потім змивають водою).	Застосовують всередину або місцево. Не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Має широкий спектр активності, але системне використання обмежене у зв'язку з гепатотоксичністю. Може викликати гормональні порушення. Місцево використовують при лишай, дерматомікози, себорейної екземи. Всередину слід приймати під час або відразу після їжі
Клотримазол	Пігулки. вагін. 0,1 г. Крем 1% в тубах по 20 г. Р-н д/зовн. 1% у флак. по 15 мл.	Інтравагінально Дорослі: 0,1 г на ніч протягом 7-14 днів. Місцево Крем і р-н наносять на уражені ділянки шкіри з легким втиранням 2-3 рази на добу. При кандидозі порожнини рота і глотки - обробляють уражені ділянки 1 мл р-ну 4 рази на добу.	Основний імідазол для місцевого застосування. Показання: кандидоз шкіри, порожнини рота і глотки, кандидозний вульвовагініт, дерматомікоз, висівкоподібний лишай, еритразма.
Біфоназол	Крем 1% в тубах по 15 г, 20 г і 35 г. Крем 1% в наборі для лікування нігтів. Р-н д/нар. 1% у флак. по 15 мл.	Місцево Крем і р-н наносять на уражені ділянки шкіри з легким втиранням 1 раз на добу (краще на ніч). При оніхомікозі - нігті після нанесення крему закрити пластирем і пов'язкою на 24 год., після зняття пов'язки пальці опустити в теплу воду на 10 хв., потім розм'якшену тканину нігтя видалити за допомогою скребка, висушити ніготь і знову нанести крем і накласти пластр. Процедури проводяться протягом 7-14 днів (до тих пір, поки ложе нігтя не стане гладким і не буде видалена вся його уражена частина).	Показання: кандидоз шкіри, дерматомікоз, оніхомікоз (при обмежених ураженнях), висівкоподібний лишай, еритразма.

Продовження таблиці

1	2	3	4
Еконазол	Крем 1% в тубах по 10 г і 30 г. Аероз. 1% у флак. по 50 г. Свічки вагін. 0,15 г.	Місцево Крем наносять на уражені ділянки шкіри і злегка вти-рають, 2 рази на добу. Аероз. розпилюють з відстані 10 см на уражені ділянки шкіри і втирають до повного всмоктування, 2 рази на добу. Інтравагінально По 1 свічці на ніч протягом 3 днів.	Показання: кандидоз шкіри, кандидозний вульвовагініт, дерматомікоз.
Ізоконазол	Крем 1% в тубах по 20 г та 50 г. Свічки вагін. 0,6 г.	Місцево Крем наносять на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу протягом 4 тижнів. Інтравагінально По 1 свічці на ніч протягом 3 днів.	Показання: кандидоз шкіри, кандидозний вульвовагініт, дерматомікоз.
Оксико-назол	Крем 1% в тубах по 30 г.	Місцево Крем наносять на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу, протягом 2-4 тижнів.	Показання: кандидоз шкіри, дерматомікоз.
Воріконазол	Пігулки 0,05 і 0,2 г. Флакони по 0,2 г.	В/в Насичуюча доза (у перші 24 год.) 6 мг/кг кожні 12 год. Підтримуючі дози (після перших 24 годин) 4 мг/кг кожні 12 год. Всередину Насичуюча доза (у перші 24 год.): пацієнти з масою тіла ≥ 40 кг 400 мг кожні 12 год.; пацієнти з масою тіла <40 кг 200 мг кожні 12 год.; Підтримуючі дози (після перших 24 годин): пацієнти з масою тіла ≥ 40 кг 200 мг кожні 12 год.; пацієнти з масою тіла <40 кг 100 мг кожні 12 год.	Показання: - Інвазивний аспергільоз; - Тяжкі інвазивні форми кандидозних інфекцій (включаючи <i>Candida krusei</i>); - Кандидоз стравоходу; - Тяжкі грибкові інфекції, викликані <i>Scedosporium</i> spp. і <i>Fusarium</i> spp.; - Тяжкі грибкові інфекції при непереносимості або рефрактерності до інших лікарських засобів; - Профілактика проривних грибкових інфекцій у пацієнтів з лихоманкою з груп високого ризику (реципієнти аlogenного кісткового мозку, хворі з рецидивом лейкозу).

Продовження таблиці

1	2	3	4
Тіоконазол	Крем 1% в тубах по 15 г та 30 г. Свічки вагін. 0,2 г	Місцево Крем наносять на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу протягом 2-4 тижнів. Інтравагінально По 1 свічці одноразово (переважно на ніч перед сном), можливе повторне введення через 1 тиждень для закріплення ефекту.	Показання: кандидоз шкіри, дерматомікоз; дермато- і оніхомікози, ускладнені вторинною стафілококовою або стрептоковою інфекцією. Вульвовагінальний кандидоз.
<i>Аліламіни</i>			
Тербінафін	Пігулки 0,125 г и 0,25 г. Крем 1% в тубах по 15 г. Спрей 1% у флак. по 30 мл.	Всередину Дорослі: 0,25 г/доб. в 1 прийом. Діти старше 2 років: маса тіла до 20 кг - 62,5 мг/добу, 20-40 кг - 0,125 г/добу, більше 40 кг - 0,25 г/добу, в 1 прийом. Тривалість курсу залежить від локалізації ураження. Місцево Крем або спрей наносять на уражені ділянки шкіри 1-2 рази на добу протягом 1-2 тижнів.	Показання: дерматомікоз, мікоз волосистої частини голови, оніхомікоз, хромомікоз, кандидоз шкіри, висівкоподібний лишай.
Нафтифін	Крем 1% в тубах по 1 г та 30 г. Р-н 1% у флак. по 10 мл.	Місцево Крем або розчин наносять на уражені ділянки шкіри 1 раз на добу протягом 2-8 тижнів.	Показання: кандидоз шкіри, дерматомікоз, висівкоподібний лишай.
<i>Препарати інших груп</i>			
Грізеофульвін	Пігулки 0,125 г та 0,5 г. Сусп. Для вживання всередину 125 мг/ 5 мл во флак.	Всередину Дорослі: 0,25-0,5 г кожні 12 год. Діти: 10 мг/кг/доб. в 1-2 прийоми.	Препарат резерву при дерматомікозах. При тяжких ураженнях поступається за ефективністю системним азолам і тербінафіну. Індукує цитохром Р-450. Підсилює дію алкоголю.

Продовження таблиці

1	2	3	4
Калія йодид	Пор. (використовується у вигляді р-ну 1 г/мл).	Всередину Дорослі і діти: початкова доза - 5 кап. кожні 8-12 годин, потім разову дозу підвищують на 5 кап. на тиждень і доводять до 25-40 кап. кожні 8-12 ч. Тривалість курсу - 2-4 міс.	Показання: шкірний і шкірно-лімфатичний споротріхоз. Може викликати реакції «йодизму» і зміни функції щитовидної залози. Виділяється у великих кількостях з грудним молоком, тому під час лікування годування груддю слід припинити.
Аморолфін	Лак д/нігтів 5% у флак. по 2,5 мл (у комплекті тампони, лопатки та пилки для нігтів).	Місцево Лак наносять на уражені нігті 1-2 рази в тиждень. Періодично видаляють уражену нігтьову тканину.	Показання: оніхомікоз, викликаний дерматоміцетами, дріжджовими і пліснявими грибами (якщо уражено не більше 2/3 нігтьової пластинки); профілактика оніхомікозу
Циклопірокс	Крем 1% в тубах по 20 г та 50 г. Р-н 1% у флак. по 20 мл та 50 мл. Крем вагін. 1% в тубах по 40 г. Пудра 1% у флак. по 30 г.	Місцево Крем або розчин наносять на уражені ділянки шкіри і злегка втирають 2 рази на добу протягом 1-2 тижнів. Пудру періодично засипають у взуття, шкарпетки або панчохи. Інтравагінально Крем вводять за допомогою даного аплікатора на ніч протягом 1-2 тижнів.	Показання: дерматомікоз, оніхомікоз (якщо уражено не більше 2/3 нігтьової пластинки), грибкові вагініт і вульвовагініт; профілактика грибкових інфекцій стоп. Не рекомендується застосовувати у дітей до 6 років.
Комбіновані препарати			
Ністатин/тернідазол/неоміцин/преднізолон	Табл. вагін. 100 тис. ОД + 0,2 г + 0,1 г + 3 мг	Інтравагінально Дорослі: 1 табл. на ніч протягом 10-20 днів.	Препарат має протигрибкову антибактеріальну, проти про-тозоюну, і проти-запальну дію. Показання: вагініт кандидозної, бактеріальної, трихомонадної і змішаної етіології.
Ністатин/неоміцин/поліміксин В	Капс. вагін. 100 тис. ОД + 35 тис. ОД + 35 тис. ОД	Інтравагінально Дорослі: 1 капс. на ніч протягом 12 днів.	Препарат поєднує протигрибкову і антибактеріальну дію. Показання: вагініт кандидозної, бактеріальної і змішаної етіології.

Продовження таблиці

1	2	3	4
Натаміцин/гідрокортизон	Крем, мазь 10 мг + 3,5 мг + 10 мг в 1 г в тубах по 15 г. Лосьйон 10 мг + 1,75 мг + 10 мг в 1 г у флак. по 20 мл	Місцево Наносять на уражені ділянки шкіри 2-4 рази на добу протягом 2-4 тижнів.	Препарат має антибактеріальну, протигрибкову і проти-запальну дію. Показання: інфекції шкіри грибкової та бактеріальної етіології з вираженим запальним компонентом
Клотримазол/гентаміцин/бетаметазон	Крем, мазь 10 мг + 1 мг + 0,5 мг в 1 г в тубах по 15 г.	Місцево Наносять на уражені ділянки шкіри 2 рази на добу протягом 2-4 тижнів.	Те ж саме.
Міконазол/метронідазол	Табл. ваг. 0,1 г + 0,1 г.	Інтравагінально Дорослі: 1 табл. на ніч протягом 7-10 днів.	Препарат поєднує протигрибкову і протипротозойну активність. Показання: вагініт кандидозної і трихомонадної етіології.

Особливості імунітету при глистових інвазіях

Глистові інвазії (аскаридоз, трихіноз) сприяють стимуляції синтезу IgE. На місці проникнення збудника утворюється інфільтрат, що складається з еозинофілів, базофілів і тучних клітин. В деяких випадках паразитичним хробакам вдається уникнути розпізнавання завдяки шару перехресно-реагуючих антигенів з організмом господаря.

Індукція специфічних імунних реакцій при інфекціях може бути причиною формування імунопатологічних станів (алергічні, аутоімунні реакції та імунологічна недостатність).

Так, при раптовому вивільненні великих кількостей антигенів в результаті загибелі мікроорганізмів в сенсibilізованому організмі утворюються імунні комплекси, що викликають аутоімунні гломерулонефрити. Це ускладнює перебіг стрептококових, пневмококових і стафілококових ін'єкцій. Токсичні імунні комплекси можуть утворюватися і при персистуючих вірусних інфекціях. Особливо чітко це виявляється при гострому вірусному гепатиті А, коли загибель гепатоцитів проявляється типовими клінічними симптомами, співпадаючими з початком імунної відповіді. Поява антитіл в надлишку антигену приводить до утворення токсичних імунних комплексів, а виникнення імунних комплексів в надлишку антитіл при руйнуванні інфікованих кліток приводить до елімінації збудника.

Більшість глистових інвазій супроводжуються алергічними реакціями, частіше імунокомплексними (тип III) або клітинними (тип IV). Зустрічаються такі атопічні реакції (тип I) при аскаридозі, кропив'янці і бронхіальній астмі.

Аутоімунні реакції часто супроводжують інфекційні захворювання. Класичним прикладом їх є ураження суглобів і ендокарду при ревматизмі, що викликається, як відомо, β -гемолітичним стрептококом. У їх реалізації беруть участь декілька механізмів: модифікація власних антигенів збудниками або їх токсинами, наявність перехресно-реагуючих антигенів між господарем і мікроорганізмом, інтеграція вірусної нуклеїнової кислоти в геном господаря, модифікація білків клітини-мішені білковими структурами вірусів, що проникли в неї.

Імунологічна недостатність, особливо по Т-ланці, практично завжди супроводжує бактерійні, вірусні, грибкові і паразитарні захворювання. Ці стани можуть бути не довго тривалими або викликати серйозну патологію, виявлятися негайно або відстрочено, коли інфекція давно перенесена, супроводжуватися різноманітною клінічною картиною (часті ОРЗ, грип) або протікати безсимптомно, виражаючись в хронізації інфекційних процесів. При гострих, особливо вірусних, інфекціях можливе катастрофічне ослаблення імунної реактивності, при хронічних (малярія) відбувається більш сповільнене функціональне виснаження імунної системи.

Лікування і профілактика гельмінтозів

Пірантел застосовується по 1 пігулці 3 рази на день протягом одного дня (за два тижні повторити лікування).

Вермокс - по 1 пігулці 2 рази на день протягом трьох днів (за два тижні повторити).

Декаріс - по 1 пігулці на ніч, за два тижні ще одну пігулку на ніч. Малим дітям достатньо пів пігулки на прийом.

При деяких видах гельмінтів (гострики) застосовуються лікувальні клізми (50-100 г) з настоєм часнику, приготованим безпосередньо перед введенням. 2-3 г (1-3 часточки залежно від величини і ступеня свіжості) роздрібленого часнику залити 50-100 г гарячого молока, настояти 15-20 хв., процідити і в остигшому вигляді клізму ввести на ніч.

Суворе дотримання санітарно-гігієнічного режиму. Дотримання епідеміологічного режиму: коротка стрижка нігтів і догляд за ними, миття рук з милом перед їжею і після відвідин туалету. Ретельне миття овочів і фруктів перед вживанням, боротьба з мухами. Вологе прибирання житлових приміщень. Проведення протиглистового лікування всіх наявних в сім'ї тварин (коти, собаки). Пройти обстеження і профілактичне протиглистова лікування всім членам сім'ї.

ІМУНОТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

Однією з характерних особливостей сучасності є інтенсивний розвиток промисловості, ядерної енергетики, спалення великої кількості палива, надмірне застосування пестицидів і гербіцидів у сільському господарстві, нераціональне використання всіх видів природних ресурсів, що неухильно призводить до забруднення навколишнього середовища (табл. 93). Наслідки цього процесу небезпечно впливають на життєдіяльність і стан здоров'я людини, а також тваринного і рослинного світу.

Таблиця 93

Основні антропогенні джерела забруднення навколишнього середовища в Україні

Джерела	Стисла характеристика характеру забруднення
Великі промислові комплекси: підприємства гірничодобувної промисловості, чорної і кольорової металургії, хімічної промисловості, цементної промисловості, галузей машинобудування, підприємства сільськогосподарського виробництва	Найбільші споживачі мінерально-сировинних, теплових та енергетичних, кліматичних, водних, замальних і біотичних ресурсів. До основних забруднюючих речовин належать: металургійні шлаки, які містять мідь, свинець, сірку, кадмій, миш'як; вуглеводи, фенол, аміак; окис азоту, сірчаний ангідрид; різні види промислового пилу, органічні забруднювачі. Основні райони концентрації: Донбас, Центральне Придніпров'я, Криворіжжя, Прикарпаття.
Діяльність воєнно-промислового комплексу	Великі обсяги використання пального для техніки, що призводить до значних забруднень атмосфери; великі обсяги споживання мінеральної сировини, енергії для військової техніки; випробовування різних видів зброї.
Об'єкти енергетики, особливо ТЕЦ і ГРЕС	Поглинаючи велику кількість палива, викидають в атмосферу мільйони кубічних метрів шкідливих газів, аерозолів і сажі, забруднюють сотні гектарів землі золою і шлаками.
Транспорт	Автомобільний, залізничний, повітряний, водний; на автомобільний припадає 70 – 90% від загального рівня забруднень атмосфери.

Продовження таблиці

1	2
Використання мінеральних добрив і пестицидів	Протягом десятиліть використовувались на полях у величезній кількості, 95% якої забруднюють екосистему внаслідок змивання дощовими і сніговими водами, здування вітрами та осідають в річках, озерах, ґрунтах і ґрунтових водах.
Потужні фізичні поля	Електромагнітні, радіаційні, шумові, ультразвукові, теплові, вібраційні (радіостанції, теплоцентралі, лінії електропередач, трансформаторні підстанції, спеціальні фізичні лабораторії та інші).

Наслідками антропогенного забруднення довкілля є насичення навколишнього середовища інертними та хімічно активними речовинами, високий ступінь радіаційного забруднення радіонуклідами значної території України (5 млн га) та підвищення радіаційного фону вод Дніпра, Прип'яті, Київського водосховища, потужний електромагнітний вплив, порушення природного ландшафту, спровоковані антропогенною діяльністю.

Антропогенні забруднювачі промислового середовища та довкілля (ксенобіотики), залежно від тривалості на інтенсивності їх впливу, ступеня агресивності самого чинника, можуть чинити імунодепресивну дію, викликати нервово-психічні, алергічні, псевдоалергічні та токсико-алергічні реакції, провокувати розвиток онкологічних та аутоімунних захворювань, викликати порушення росту, вади розвитку у внутрішньо-утробному періоді та навіть чинити фатальні наслідки впливу на організм людини.

На теперішній час відомо близько 10 млн. хімічних сполук, приблизно 70 000 з яких внесені до Міжнародного реєстру як токсичні та близько 1000 як особливо токсичні сполуки. Близько 1500 речовин надходить до складу пестицидів, 4000 – до складу лікарських препаратів, 5000 – до складу харчових домішок (за даними Б.М. Пухлика, 2002р.). Найбільш часто в повсякденному житті трапляються контакти з продуктами згоряння палива, фарбами, пестицидами тощо. Додаткове, не менш важливе значення мають соціальні фактори, такі як стреси, нераціональне харчування, недотримання режиму труда та відпочинку, недостатній сон та інше.

Фактори довкілля, які впливають на імунну систему людини, можна поділити на наступні групи:

v Абіотичні – температура, барометричний тиск, вологість, тривалість світлової доби, активність магнітного поля, хімічний склад повітря, ґрунту, води.

v Біотичні – мікрофлора, рослинний та тваринний світ.

v Антропонозні – фізичні (електромагнітні хвилі, іонізуюче опромінення, шум, вібрація, ультразвук, ультрафіолетове опромінення); хімічні (шкідливі викиди промислових підприємств, транспорту, контакт з хімічними речовинами в умовах виробництва, в побуті, сільському господарстві); біологічні (відходи заводів з виробництва біопрепаратів, харчової промисловості); соціально – побутові, соціально – екологічні (демографічні коливання, урбанізація, міграція населення, зміни характеру харчування, побутових умов, психофізіологічні перевантаження, нерациональні медичні заходи).

Згідно класифікації Wagner V., Wagnerova V., імунотропні хімічні сполуки можна поділити на наступні групи:

1. Продукти повного та часткового згоряння органічного палива: летуча зола, токсичні радикали та перекиси азоту, сірчаний газ, окис вуглецю, поліциклічні ароматичні вуглеводи (бензпірени, бензантрацени, холантрени).

2. Продукти хімічної промисловості: бензол, феноли, ксилол, аміак, формальдегід та смоли, які його вміщують, продукти переробки та синтезу пластмас, продукти гумової та лакофарбової промисловості, нафтопродукти.

3. Продукти побутової та сільськогосподарської хімії: пестициди, інсектициди, гербіциди, добрива, смакові домішки, детергенти, косметичні та харчові барвники, миючі засоби.

4. Метали: свинець, ртуть, кобальт, молібден.

5. Неорганічний пил: двоокис кварцу, азбест, вуглець, тальк, поліметалічні аерозолі, зварювальний аерозоль.

6. Біологічні поліутанти: рослинні пилкові алергени, мікроскопічні кліщі, грибки, віруси, бактерії, паразити.

7. В окрему групу речовин, здатних чинити імунотоксичний вплив, виділяють лікарські (неімунотропні) препарати.

Таблиця 94

Імунологічні порушення, спричинені екологічними
та промисловими чинниками

Механізми ушкодження імунної системи	Речовини, що їх викликають
Порушення дозрівання та проліферації Т-лімфоцитів, гіпотрофія (атрофія) тимусу, гіпоплазія лімфоїдних органів	Хлоровані циклічні діоксини, бромовані біфеніли, метилртуть
Імуносупресія внаслідок порушень репарації ДНК	Алкілюючі сполуки, бензол, важкі метали, озон, активні форми кисню, що генеровані дією азбеста, SiO ₂
Утворення цитотоксичних антитіл та клонів проти аутолімфоцитів	Ароматичні аміни, гідразин, анілін
Зниження продукції інтерлейкінів та інтерферону	Галогенні ароматичні сполуки, поліциклічні ароматичні вуглеводи, озон
Зниження функції В-лімфоцитів та продукції імуноглобулінів	Хлоровані циклічні діоксини, поліциклічні ароматичні вуглеводи
Дефекти компонентів системи комплементу (з ризиком формування системного червоного вовчака або вовчакоподібного синдрому)	Важкі метали (золото, кадмій), анілінові барвники (анілін), гексахлорбензол, ароматичні аміни
Недостатність місцевого імунітету респіраторного та шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, очей (що зумовлено зниженням рівня sIgA, поглинальної активності альвеолярних та перитонеальних макрофагів)	Токсичні радикали азоту, окисли сірки, сірчаний газ, циклічні ароматичні вуглеводи, неорганічний пил (кварц, вугілля, азбест)
Пригнічення супресорної функції регуляторних Т-лімфоцитів та гіперактивація Т-хелперів та В-лімфоцитів	Метилртуть, ізоціанати, бромовані біфеніли, важкі метали, кварц, нітрозосечовина, гексахлорбензол
Зміни фенотипу лімфоцитів, розчинення мембранних HLA-антигенів, епітопів CD – рецепторів та інших рецепторних молекул	Ароматичні аміни, тіолові отрутні речовини (ртуть), важкі метали, метансульфонат

Ксенобіотики чинять різноманітний вплив на клітини та органи імунної системи (генотоксичний, ферментотоксичний, мутагенний, мембранотоксичний). Серед найбільш поширених змін виявляються мутації генів певних соматичних клітин (лімфоцитів та тимоцитів), які можуть спричинити серйозні відхилення у роботі імунної системи організму в майбутньому (так звані «мінорні» дефекти).

Порушення структурної цілісності і функціональної активності імунної системи може обумовити розвиток інших захворювань, зокрема сприяти ма-

ніфестації гострої і хронічної інфекційної патології, ускладнити перебіг існуючих хронічних захворювань, сприяти частим рецидивам і ослабити ефективність специфічних методів лікування і профілактики.

Залежно від механізму дії та об'єкта ушкодження ксенобіотики можуть викликати дисфункцію імунної системи, розвиток набутих імунодефіцитних захворювань, аутоімунних, онкологічних захворювань, алергічної, токсикоалергічної та псевдоалергічної патології.

Імунотоксична дія лікарських препаратів

Вираженим імуносупресивним ефектом володіють наступні лікарські засоби:

- променева, радіотерапія;
- цитостатики;
- імунодепресанти;
- глюкокортикостероїди;
- антибактеріальні препарати (препарати пеніцилінового ряду, лево-міцетин, тетрацикліни, стрептоміцин, ріфампіцин);
- сульфаніламідні препарати;
- ізоніазид;
- протигрибкові препарати;
- нестероїдні протизапальні засоби;
- антигістамінні препарати;
- нейролептики;
- бензодіазепінові транквілізатори;
- трициклічні антидепресанти;
- антиконвульсанти.

Найбільш частіші механізми, якими опосередковується імунодепресивна дія фармацевтичних засобів:

- зниження фагоцитарної активності клітин макрофагальної ланки та нейтрофільних лейкоцитів;
- модифікація мембран лімфоцитів;
- дія блокуючи факторів (іmunних комплексів, в яких лікарський засіб виступає гаптенем, що пов'язаний з білком-носієм);
- порушення дозрівання Т-лімфоцитів та їх ефективної кооперації з В-лімфоцитами при реалізації імунної відповіді;
- зниження протівірусного імунітету шляхом зниження цитотоксичності Т-лімфоцитів та природних кілерів;
- дефекти формування первинної імунної відповіді (пригнічення реакції бластної трансформації В-лімфоцитів та антитілоутворення).

Імунний статус людини може змінюватися під впливом факторів навколишнього середовища. Загалом можна виділити 2 групи факторів:

- фізіологічні: особливості харчування, м'язові навантаження, вплив кліматогеографічних умов);
- нефізіологічні (переохолодження, дія антропогенних факторів, таких, як хімічні речовини, продукти згоряння паливних матеріалів, радіація, пил тощо).

Вирішальне значення для організму має сила і тривалість дії цих факторів. Наприклад, надмірне напруження м'язів може виявитися для організму нефізіологічним, а до малих доз речовин, що забруднюють навколишнє середовище, організм може адаптуватися. Зазвичай потужні стресорні навантаження, що призводять до зриву адаптаційних систем, викликають більш вагомі зміни показників імунної відповіді. Всі ці зміни індивідуальні, їх характер залежить від числа факторів, в тому числі генетичних особливостей організму.

При обстеженні великих груп працівників різних галузей виробництва (металургійної, радіотехнічної, хімічної промисловості, тваринних ферм тощо) встановлено, що в усіх групах, що підлягають впливу антропогенних факторів, виявляються особливості в імунному статусі, які мають стадійний характер.

Для першої стадії властиво підвищення рівня переважно IgA, для другої – підвищення рівня всіх Ig. Для цих стадій характерна відсутність клінічних проявів. При розвитку третьої стадії рівні Ig всіх класів або відновлюються до нормальних показників, або знижуються. Найбільш характерним для третьої стадії є зниження вмісту Т-лімфоцитів-хелперів (CD4+). Такі імунологічні зміни можуть слугувати ознаками виникнення імунної дисфункції, що клінічно маніфестує ознаками інфекційного синдрому, який має певні особливості:

- висока частота опортуністичних інфекцій, що викликаються умовно-патогенними мікроорганізмами;
- тенденція до тривалого перебігу інфекційних процесів (тривала персистенція збудників) в організмі;
- наявність серед дитячого населення певного промислового регіону значної групи дітей, що часто і тривало хворіють.

При розвитку четвертої стадії відбувається подальше зниження рівня імуноглобулінів і CD4+клітин.

Основні джерела несприятливих екологічних впливів на людину

Забруднення атмосферного повітря. Речовини, що забруднюють атмосферне повітря, можна поділити на 2 групи:

- «первинні викиди», до яких належить сірка у вигляді крупних часток розміром від 1 до 5 мкм та діоксид сірки (SO₂), продукти згоряння дизельного палива. Найбільш крупні частинки потрапляють до організму у дихальні шляхи, що викликає активацію альвеолярних макрофагів, сприяє підвищенню продукції прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ-6, ІЛ-8) та збільшенню кількості інфільтруючих клітин (Т-лімфоцити, моноцити, макрофаги), що сприяє виникненню і підтриманню хронічного алергічного запалення в дихальних шляхах, що ускладнює перебіг хронічних обструктивних та алергічних захворювань легень.

- «вторинні викиди», до яких належить оксид азоту (NO), угарний газ (CO), активні форми кисню (O₃), летючі органічні сполуки, смоли тютюнового диму, які представляють собою дрібні частки розміром менше 0,1 мкм.

Викиди продуктів переробки дизельного палива. Вдихання дрібних часток вихлопних газів ініціює низку патологічних процесів:

- збільшення числа інфільтруючих запальних клітин (Т-лімфоцити, моноцити, макрофаги);
- підвищення продукції прозапальних цитокінів;
- стимуляція функції Т-хелперів 2 типу;
- підсилення продукції IgE, в тому числі шляхом прямої дії на В-клітини;
- стимуляцію утворення IgE викликають поліциклічні ароматичні вуглеводороди (ПАВ), що присутні у вихлопних дизельних газах.

Сполуки сірки й азота. Вдихання SO₂ і NO₂ сприяє підвищенню числа лімфоцитів, опасистих клітин та викликає нестабільність їх мембран, чинить стимулюючий ефект на еозинофіли, що сприяє їх накопиченню в дихальних шляхах та виділенню з їх гранул протеолітичних ферментів (еозинофільний катіонний білок та інші протеази).

Вищеназвані сполуки, окрім прямої подразнюючої дії на дихальні шляхи, також підсилюють проалергенну дію рослинних пилових алергенів шляхом модифікації структури пилку, подовження строків палінації, що сприяє розвитку і посиленню гіперреактивності дихальних шляхів.

Озон. Підвищення рівня озону в атмосфері більше 180 мкг/м³ сприяє підвищенню проникності епітелію дихальних шляхів, особливо при фізичному навантаженні, а також може індукувати або підсилювати гіперреактивність бронхів.

Зміна природних екзоалергенів. Зміна природних екзоалергенів під впливом факторів довкілля становить на сьогодні важливу проблему. Встановлено можливість підсилення проявів пилкової алергії під впливом речовин, що містяться в атмосферному повітрі: аміак, хлор, фтор, кисневі радикали, сульфіти, нітрати, продукти згоряння дизельного палива. Доказана властивість забрудненого пилку індукувати стан сенсibiliзації і підвищувати реактивність слизової оболонки носа і бронхів. Фітотоксиканти також підвищують життєвlastивість пилку дерев, бур'янів та лугових трав, і при поєднанні з підвищеною концентрацією пилку в повітрі сприяє зросту захворюваності на поліноз у населення промислових районів. Забруднюючі речовини здатні зв'язуватися з пилом, викликаючи морфологічні і функціональні зміни його структури, що сприяє підвищенню його антигенних властивостей. Частки пилку можуть розтріскуватися (особливо після грози) та пов'язуватися з частками сірки та дизельного палива (забруднення 1 типу), що сприяє виникненню захворювань нижніх відділів дихальних шляхів, трансформації існуючого алергічного риніту в бронхіальну астму або ускладнює перебіг вже існуючої бронхіальної астми.

Забруднення повітря житлових приміщень. Основним джерелом забруднення повітря всередині приміщень слугують будівельні матеріали і хімічні речовини, які використовуються при побудові (древесина, ізоляційні матеріали, особливо піноутворюючі), килими, тканини, лаки, фарби, клеї, замазки, шкіряні та пластикові покриття.

Зазвичай в повітрі можуть бути присутні до 10 – 30 видів подібних сполук, але їх концентрація за санітарно-технічними нормативами не повинна перевищувати 3300 мкг/м³. Оптимальна температура внутрішнього повітря 19 – 24° при відносній вологості 30 – 70%. За літературними даними, в більшості випадків вміст забруднюючих речовин в повітрі всередині приміщень в 4 – 6 раз вище ніж у навколишньому повітрі, через ці обставини повітря всередині приміщень в 8 – 10 раз більш токсичне, ніж навколишнє.

Фактори екологічного забруднення всередині приміщень можна поділити на 2 типи: хімічні та біологічні. На сьогоднішній день відомо близько 1000 хімічних і біологічних типів забруднень, які виявляють в повітрі всередині приміщень.

Негативний вплив на здоров'я людини можуть чинити фанера (формальдегід), м'яка деревесина (терпени), килимові покриття і меблі, фарби (акрилати, тіроли, діізоціанати), різноманітні розпилювачі (освіжувачі повітря, дезінфектанти, спреї, лаки для волосся тощо). Також важливу роль в забрудненні повітря приміщень відіграє тютюновий дим.

До біологічних забруднювачів належать кліщі хатнього пилу, хутро, лупа та інші біологічні частки хатніх тварин, птахів, міцелій пліснявих грибів та патогенні мікроорганізми.

Характер впливу шкідливих факторів залежить від виду і концентрації забруднюючих речовин і може викликати широкий спектр захворювань, переважно токсичного та/або алергічного характеру і проявлятися як симптомами легкого нездужання, головного болю, так і викликати тяжкі алергічні реакції, ускладнювати перебіг існуючих алергічних захворювань, спричиняти тяжкі токсичні ураження внутрішніх органів, навіть онкологічні захворювання.

Так, в клінічній практиці світу відомі наступні феномени: «Синдром хатнього нездужання», коли члени однієї родини відчувають схожі симптоми нездужання, перебуваючи вдома, а специфічний токсин виявити не вдається; «Ранкова хвороба понеділка», що характерна для офісів, в яких після включення системи кондиціонування після вихідних днів спостерігається погіршення стану здоров'я співробітників з алергопатологією. Цей стан пояснюється підвищенням в повітрі вмісту алергенів, патогенних мікроорганізмів та пліснявих грибів, які накопичуються в фільтрах кондиціонерів на зволожувачів повітря; «Синдром множинної хімічної чутливості», при якому пацієнти з певними захворюваннями реагують одразу на декілька потенційних забруднюючих речовин.

Основні хімічні забруднювачі повітря приміщень та їх вплив на організм людини

Шкідливі речовини можуть надходити до приміщень з навколишнього середовища або потрапляти з джерел, які знаходяться власне у приміщеннях.

Оксиди азоту (NO , NO_2) – гази, які утворюються при згорянні транспортного палива, опалювальних приладів, газових плит, в тютюновому диму, може бути присутнім в викидах хімічних виробництв.

Вдихання оксидів азоту подразнює рецептори респіраторних шляхів, зменшує протиінфекційні властивості слизових оболонок респіраторного тракту, внаслідок чого підвищує ризик захворювань на респіраторні інфекції, викликає бронхіальну гіперреактивність та гіперсекрецію слизу, може викликати напади задухи у хворих на atopічні захворювання, погіршує перебіг хронічних обструктивних захворювань дихальних шляхів.

Поліадерні ароматичні вуглеводи (ПАВ) – джерелом підвищеного вмісту ПАВ у повітрі є автотранспорт, промислові виробництва.

Існує декілька сотен ароматичних вуглеводів, найбільш відомий через ушкоджуючі властивості бензпірен. Він чинить місцеву канцерогенну дію. Відомі дані про розвиток раку легень внаслідок потрапляння ПАВ з повітрям при диханні, також канцерогенні властивості мають ПАВ при надходженні з їжею.

Каніфоль (скрипична смола) – поліруючі засоби, віск, покриття для підлоги, фарби, красителі, замазка, вологопоглиначі, папір, картон, косметичні засоби (туш, тіні, мила, шампуні, помади, лаки для нігтів). Володіє місцевою подразнювальною дією.

Сірководень - являє собою безбарвний, отруйний газ, має різкий запах. Може зустрічатися як у виробничих (нафтопереробні заводи, очисні споруди, целюлозно-паперове виробництво), так і природних умовах. При високому вмісті у повітрі здатен викликати головний біль, запаморочення, безсоння, загальну слабкість, кашель. Також спостерігається загальний нейротоксичний вплив на організм людини.

Діоксиди та оксиди вуглеводу (CO_2 , CO) - отрутні гази, які утворюються під час неповного згоряння палива. Джерелом високих концентрацій оксиду вуглеводу можуть бути нагрівальні прилади, що працюють на газі або паливі, які неправильно встановлені або неграмотно експлуатуються. В багатьох країнах кожен рік трапляються випадки отруєння окисом вуглеводу з летальними наслідками в житлових приміщеннях. Ранішні симптоми отруєння проявляються відчуттям стомлюваності або сонливості, запамороченням, головним болем, болями у грудях, шлунку. Тривалий вплив окису вуглеводу може привести до втрати свідомості, коми і смерті.

Толуол – використовується в якості розчинника барв, який може виділятися з будівельних і оздоблювальних матеріалів; може використовуватися при виготовленні косметичної продукції, в хімічній промисловості. Толуол подразнює слизові оболонки ока, ротової порожнини, може викликати функціональні порушення центральної нервової системи.

Фенал – надходить до складу великої кількості будівельно-оздоблювальних матеріалів (деревостружкові матеріали, полімерні матеріали для обробки підлоги, внутрішньої обробки стін, декоративний пластик, фанера тощо). Летючий, може випаровуватися при звичайних умовах та у вигляді пару або як складова частина пилу проникати до організму через дихальні шляхи, слизові оболонки та неущожену шкіру. Має характерний запах, при одноразовій дії або епізодичних впливах спостерігається втомлюваність, запаморочення, головний біль; при хронічній дії малих доз спостерігається зниження імунних реакцій, загострення алергічних захворювань.

Формальдегід - сторонній продукт при виробництві пластмаси, штучної гуми, фарб, в хутряній і шкіряній промисловості. Надходить до складу фотореагентів, інсектицидів і хімікатів для садівництва. Є дезінфектантом, використовується для стерилізації інструментів, як консервант для гістологічних та анатомічних препаратів. Внесений до списку канцерогенних речовин, володіє токсичними властивостями, негативно впливає на дихальні шляхи, слизові оболонки очей, шкіряні покриви. Має сильну токсичну дію на центральну нервову систему, також впливає на репродуктивну систему. Джерелом виділення у повітря в приміщеннях є будівельно-оброблювальні матеріали для підлог, стін, пластик, фанера тощо. Вивільнення летючих речовин (фенол, формальдегід) може відбуватися на протязі тривалого часу – від 1 – 2 місяців до декількох років. Інтенсивність виділення летючих сполук залежить від складу матеріалу, температури повітря, вологості, інтенсивності повітряобміну. В деяких випадках інтенсивність виділення фенола може навіть підвищуватися протягом часу.

Азбест – толокняний матеріал, який зазвичай використовується при виготовленні різноманітних ізоляційних та вогнестійких матеріалів. Причиною потрапляння азбесту у повітря можуть слугувати пошкоджені азбестовмісні матеріали (кахель, будівельні матеріали). Потрапляння азбесту до організму людини може індукувати розвиток онкологічних захворювань дихальних шляхів, алергопатології.

Меркаптани – домішки, які використовують в процесі гарячої вулканізації гумових виробів (виробництво шин, каучука, кабелів, акрилових дисперсій, гумового одягу, взуття та інших виробів), надходять до складу технічних рідин (антифризи, антикорозійні засоби, клії, змазки, фотографічні емульсії). Можуть надходити до складу локальних фунгіцидних та бактерицидних препаратів. Летючі меркаптани можуть природно утворюватися як продукти метаболізму, тому джерелом утворення меркаптанів та сірководню може слугувати каналізація (прорвані труби або інші несправності). Як наслідок впливу на організм можуть виникати контактні алергічні реакції.

Меркаптобензотіазол володіє сильною наркотичною дією, викликати параліч м'язів тканин, у малих концентраціях викликає нудоту, головні болі.

Епоксидні смоли – широко використовуються в виробництві пластмас, пластика зі скловолокном, кабелів, клеїв, в електротехнічній промисловості, при виготовленні кардіостимуляторів, ортопедичних протезів й окулярів.

Ртуть та її сполуки – є токсичним елементом, належить до групи тяжких металів. Джерелом потрапляння до навколишнього середовища можуть бути викиди поліметалічного пилю з промислових виробництв, у побутових умовах ртуть може потрапляти до навколишнього середовища при розбиванні ртутних термометрів. Ртуті амідохлорид (осадочна біла ртуть) – амонізована ртуть раніше використовувалася у відбілювальних кремах, в дезінфектантах. Використовується в складі стоматологічної амальгами. Може потрапляти до організму пероральним та інгаляційним шляхом, а також через шкіру та слизові оболонки. При інгаляційному надходженні близько половини ртутних парів акумулюється в легеневих альвеолах, окислюється до Hg^{2+} і поступово, протягом 2 діб, надходить у кров. Після цього більша частина токсиканта розчиняється у крові та розподіляється у різних органах. При пероральному надходженні до організму в шлунково-кишковому тракті всмоктується 10-30% водорозчинних неорганічних сполук ртуті і близько 75% органічних сполук. В організмі ртуть утворює депо в паренхіматозних органах: близько 50% ртуті акумулюється в нирках, близько 40% потрапляє у печінку та жовч, до 5% - в центральну нервову систему. Частина ртуті затримується в легенях, селезінці та кістках. Завдяки ліпотропним властивостям органічні сполуки ртуті легко проникають через гісто-гематичні бар'єри.

Початкова стадія захворювання виражається переважно в зниженні працездатності, швидкій стомлюваності, порушенні асоціативних процесів. В подальшому відбувається поступове наростання вираженості цих явищ, а також занепокоєння, дратівливості, нападів головного болю. Водночас можливе виникнення запальних змін слизової оболонки порожнини рота, кровоточивості ясен, неприємних відчуттів в області серця, прискороеного сечовипускання, проносу. При слабкому отруєнні з'являється млявість, безсоння, ослаблення пам'яті. Ртуть та її сполуки характеризуються надзвичайно високою нейротоксичністю. Цим обумовлені особливості клінічної картини за умов меркуріалізму: "ртутна неврастенія" - підвищена стомлюваність, слабкість, сонливість, апатія, головні болі, запаморочення; "ртутний тремор"; "ртутний еретизм" - стан підвищеної психічної збудливості. Хлорид ртуті впливає на імунну відповідь, пошкоджуючи або стимулюючи певну клітинну лінію або залучаючи декілька типів імуніцитів. При цьому порушується не тільки клітинний, але й гуморальний імунітет. При цьому динаміка імунологічних порушень характеризується двома періодами: 1) початкової відносно короточасної стимуляції імунологічних реакцій; 2) наступного більш стійкого пригнічення імунітету.

Особливо чутлива до ртуті імунна система в пре- і перинатальний період. Причому ртуть справляє довготривалі ефекти. Активація імунної системи за умов меркуріалізму відіграє ключову роль у розвитку автоімунних реакцій.

За умов отруєння парами бензину, альфа-метилстиролу, диметилсульфату, фенолу у трахео-бронхіальних лімфатичних вузлах спочатку відзначається плазматизація м'якотних тяжів, розширення крайового та проміжних синусів, венул і дрібних вен, збільшення кірково-мозкового індексу, площі лімфоїдних вузликів та збільшення в їхніх центрах розмноження плазмоцитів і малих лімфоцитів. Пізніше кірково-мозковий індекс зменшується, в клітинному складі лімфоїдної тканини значно зростає частка дегенеративно змінених клітин.

За умов інгаляційного впливу альфа-метилстиролу в селезінці щурів через 10 діб після початку експерименту спостерігається збільшення площі лімфатичних вузликів та їхніх центрів розмноження, зростання числа лімфобластів і пролімфоцитів, що свідчить про посилення процесів лімфопоезу. У віддалені строки експерименту дані показники зменшуються.

За умов отруєння парами дибромиду, формаліну, ацетальдегіду, фенолу, розчином дигідрату перфторацетону у стінках шлунку, кишечника, гортані, трахеї та головних бронхів відзначається збільшення загальної площі лімфоїдної тканини та лімфоїдних вузликів, збільшення в їхніх центрах розмноження числа великих лімфоцитів і плазмоцитів. У подальшому зростає кількість деструктивно змінених клітин. М.Р.Сапін на основі власних досліджень та наукових праць своїх учнів стверджує, що характер структурних змін в лімфоїдних органах за умов дії різних токсикантів є однотипним і залежить не стільки від різновиду діючого агента, скільки від його дози (концентрації) та тривалості дії. На початкових етапах дії токсичних факторів (ртуть, бензин, фтор, сполуки свинцю, хрому) організм відповідає активацією та мобілізацією захисних ресурсів, інтенсифікацією метаболізму. В цей час у центральних і периферійних імунних органах спостерігається збільшення маси лімфоїдної тканини, розмірів лімфоїдних вузликів, їхніх центрів розмноження, збільшується число мітозів. За умови продовження токсичного впливу фаза активації лімфоїдної тканини змінюється фазою резистентності. Кількість і розміри лімфоїдних структур залишаються на відносно високому рівні, число деструктивно змінених клітин є невеликим. Тривалість цієї фази обернено пропорційна концентрації та дозі токсиканта. За умови подальшого продовження токсичного впливу (хронічний експеримент) настає фаза супресії лімфоїдної тканини. Зменшуються число та розміри лімфоїдних вузликів, збільшується кількість макрофагів, деструктивно змінених

клітин, знижується число мітозів. Після припинення токсичного впливу спостерігається фаза реабілітації лімфоїдної тканини. Збільшуються маса лімфоїдної тканини, розміри лімфоїдних вузликів, число мітозів, зменшується кількість макрофагів і деструктивно змінених клітин. Тривалість цієї фази прямо пропорційна тривалості токсичного впливу та обернено пропорційна концентрації та дозі токсиканта.

Антропогенне забруднення води (джерела). Сток в складі дощових, снігових та ґрунтових вод з промислово-урбанізованих територій. Забруднювачі: нафтопродукти, фенол, поверхнево-активні речовини, сполуки сірки, азоту (нітрати, нітрити), хлору, радіоактивні речовини в розчиненому стані і у вигляді суспензій.

Сток в складі дощових, снігових та ґрунтових вод з сільськогосподарських територій. Забруднювачі: пестициди, отрутохімікати, сполуки азоту та фосфору, ПАР, нафтопродукти, детрит.

Випадання з атмосферними опадами продуктів антропогенної діяльності. Забруднювачі: сірчана й азотна кислоти, важкі метали, радіонукліди, пестициди, тверді зважені частки, хвороботворні мікроорганізми.

Аварії нафтопроводів, нафто- і бензосховищ. Забруднювачі: нафтопродукти (нерідкі витіку бензину з резервуарів на автозаправних станціях).

Розвідка та видобуток корисних копалин. Забруднювачі: важкі метали і радіоактивні елементи у вигляді суспензій і газів, сульфати і хлориди, вуглеводні і нафтопродукти, сполуки фосфору, зважені частинки.

Витіки з неправильно організованих звалищ та сховищ отруйних речовин. Забруднювачі: пестициди та добрива, що використовуються в садах, на полях і городах, стічні води, каналізаційний мул, стоки з тваринницьких підприємств.

Природні процеси забруднення води. Вулканічна і флюїдна активність Землі, фізико-хімічна взаємодія гірських порід. Забруднювачі: гази, суспензії, розчинені сполуки сірки, азоту, хлору, фтору, фосфору, важких металів і радіоактивних елементів.

Найбільш значні чинники забруднення нарколишнього середовища

Важкі метали. Надзвичайно отруйні. Пригнічують функціональну активність величезної кількості ферментних систем організму. Потрапляння важких металів до організму навіть у невеликій кількості здатне привести до серйозних порушень його фізіологічних функцій, особливо

вразлива нервова і репродуктивна системи, через що виникає велика загроза розвитку пренатальних захворювань і мутацій. Ртуть може потрапляти у відкриті водоймища при конденсації парів металу, при скиданні відходів підприємств різних галузей виробництва. Пари з'являються на сміттєсховищах, в трубах сміттєспалювальних заводів при недосконалому оснащенні сучасними системами нейтралізації, фільтрації й утилізації.

Кадмій, свинець, олово, цинк. Джерелами можуть слугувати викиди промислових підприємств, відходи шахт. Наприклад, кадмій використовується при виготовленні фарб, сплавів, балонів електричних ламп, пестицидів, деталей ядерних реакторів.

Такі синтетичні органічні сполуки, як пластмаси, синтетичні волокна, лаки, фарби, розчинники, пестициди, засоби для просочення дерева нерідко нездатні до біодеградації, внаслідок чого вони включаються в метаболізм клітин організму без остаточного розкладання або з утворенням ще більш токсичних речовин. Ці речовини мають канцерогенні властивості, володіють мутагенною і тератогенною дією. Особливо небезпечні феноли, поліароматичні сполуки, галогеновані вуглеводи (ПАВ, ДДТ, діоксин, поліхлорбіфеніли).

Нітрати, нітрити. Забруднена ними вода найбільшою мірою небезпечна для дітей до 12-річного віку. У дітей в шлунку не виробляється достатньої кількості кислоти для інгібування колоній нітрат-редуючих бактерій, що перетворюють нітрати в ще більш високотоксичні нітрити. Однак нітрозоз'єднання можуть утворюватися в шлунку дорослих людей, викликаючи отруєння. У немовлят розвивається метгемоглобінемія ("синдром блакитного немовляти"), при якому еритроцити втрачають здатність переносити кисень. Захворювання може виявитися смертельним. Джерело нітратів і нітритів - сільськогосподарські добрива.

Надзвичайно важливий баланс мінерального складу води. Фтор, йод, хлор, селен, кальцій і багато інших елементів життєво необхідні. Недолік або надлишок їх іонів у воді на території проживання - серйозна проблема, пасивність при вирішенні якої, хоча б і фармакологічними методами, призводить до катастрофічних наслідків - пандемічний захворювань.

Електромагнітне випромінювання (вплив електромагнітних полів і хвиль, особливо метрового, дециметрового і сантиметрового діапазонів).

Джерела електромагнітних полів в житлових приміщеннях підрозділяються на два типи: внутрішні і зовнішні.

Внутрішні джерела:

- електропроводка (усередині будівель, телекомунікації);
- побутові електроприлади (холодильники, праски, пирососи, електропечі, телевізори) та інші електроприлади;
- розподільні щитки, трансформатори;
- персональні комп'ютери.

Все це створює «побутовий електросмог», або пересічні електромагнітні поля всередині приміщення промислової частоти 50 Гц. Найбільш потужними щодо створення ЕМП слід визнати СВЧ-пічі, аерогрилі, холодильники із системою "non frost", кухонні витяжки, електроплити, телевізори. Реально створюване ЕМП в залежності від конкретної моделі і режиму роботи може сильно розрізнятися серед устаткування одного типу.

Персональні комп'ютери. Основними складовими частинами персонального комп'ютера (ПК) є системний блок (процесор) і різноманітні пристрої введення / виведення інформації: клавіатура, дискові накопичувачі, принтер, сканер, а також засіб візуального відображення інформації - монітор. ПК часто оснащують мережевими фільтрами, джерелами безперебійного живлення та іншим допоміжним електроустаткуванням. Всі ці елементи під час роботи ПК формують складні електромагнітні поля навкруги робочого стола користувача. За узагальненими даними, у працюючих за монітором від 2 до 6 годин на добу частіше спостерігаються функціональні порушення центральної нервової системи, захворювання серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату.

Зовнішні джерела електромагнітного випромінювання:

- електротранспорт (трамваї, тролейбуси, електропотяги);
- високовольтні лінії електропередач;
- теле-і радіостанції (трансляючі антени);
- супутниковий і сотовий зв'язок (трансляючі антени);
- радары.

Дальність розповсюдження магнітного поля залежить від величини протікаючого струму або від навантаження лінії. Оскільки навантаження ЛЕП може неодноразово змінюватися як протягом доби, так і зі зміною сезонів року, розміри зони підвищеного рівня магнітного поля також змінюються.

Вплив електромагнітних полів на здоров'я людини. Електромагнітне поле часто виявляється причиною виникнення патологічних станів. У найзагальнішому вигляді несприятливі дії полів проявляються в порушеннях функціонування нервової, імунної, ендокринної систем, так само як і репродуктивної сфери людини. З міжнародної наукової програми

ВООЗ по біологічній дії електромагнітних полів (на 2000-2004 рр.): "Передбачається, що медичні наслідки, такі, як захворювання на рак, хвороби Паркінсона та Альцгеймера та інші стани, включаючи підвищення рівня самогубств, є результатом впливу електромагнітних полів". Численні дослідження в області біологічної дії ЕМП дозволять визначити найбільш чутливі системи організму людини: нервова, імунна, ендокринна і статева. Особливо небезпечний вплив ЕМП можуть чинити на організм дітей, вагітних жінок, людей із захворюваннями центральної нервової, ендокринної, серцево-судинної системи, алергіків, людей з алергопатологією та імунозалежними захворюваннями. Біологічний ефект ЕМП в умовах тривалого багаторічного впливу накопичується, в результаті можливий розвиток віддалених наслідків, включаючи:

- дегенеративні процеси і дисфункції центральної нервової системи;
- психосоматичні прояви, порушення психоемоційної сфери, схильність до депресій;
- лейкози;
- пухлини мозку;
- захворювання ендокринної системи;
- виражені зміни в імунному статусі організму.

Негативний вплив електромагнітних полів на організм людини опосередковується досить складними механізмами здійснення біохімічних процесів на клітинному рівні - шляхом пригнічення або змінами електрохімічних властивостей молекул та іонів при реалізації клітинного метаболізму. При опроміненні електромагнітними хвилями в тілі людини (як і у всякому провіднику) виникає перемінний електричний струм, який змінює свій напрямок відповідно напрямку електромагнітних хвиль. У біологічних тканинах, окрім належних біохімічних процесів, починають протікати різні електрохімічні процеси (як в гальванічному контурі), які порушують хімізм роботи клітин, пошкоджують їх захисні механізми і роблять тканини сприйнятливими до дії різних бактеріальних і вірусних агентів. Крім того, електромагнітні хвилі сприяють руйнуванню формених елементів крові, особливо еритроцитів. Феромагнітне залізо, яке міститься в складі гемоглобіну, підлягає впливу електромагнітних полів, що призводить до «ефекту перлинної нитки», коли формені елементи крові прагнуть розташуватися уздовж силових ліній поля). Оскільки поле швидко змінює свій напрямок, то клітини починають обертатися, зіштовхуватися між собою і через взаємні зіткнення механічно руйнуватися, вивільнюючи продукти їх розпаду, внаслідок чого спостерігається зміна

хімічного складу крові. Подібні зміни спостерігалися при ураженнях іонізуючою радіацією. Особливо чутливими до впливу електромагнітних полів в організмі людини є нервова, імунна, ендокринна і статеві системи.

Вплив електромагнітного поля на нервову систему. Велика кількість досліджень і зроблені монографічні узагальнення дозволяють віднести нервову систему до однієї з найбільш чутливих до впливу електромагнітних полів систем людського організму. При впливі поля малої інтенсивності виникають істотні відхилення в передачі нервових імпульсів на рівні нейронних біоелектрохімічних ретрансляторів (синапсів). Також відбувається пригнічення вищої нервової діяльності, погіршується пам'ять. Порушується структура капілярного гематоенцефалічний бар'єру головного мозку, що з часом може призвести до несподіваних патологічних проявів. Особливу чутливість до електромагнітного впливу проявляє нервова система ембріона на пізніх стадіях внутрішньоутробного розвитку.

Вплив електромагнітного поля на імунну систему. На теперішній час є велика кількість даних, що вказують на негативний вплив електромагнітних полів на імунологічну реактивність організму. Встановлено також, що при електромагнітному впливі змінюється характер інфекційного процесу — перебіг інфекційного процесу обтяжується розвитком аутоімунних реакцій. Такий патологічний стан характеризується в більшості випадків дефіцитом лімфоцитарної ланки, що обумовлюється пригніченням функціонування загрудинної залози (тимуса) внаслідок впливу електромагнітного випромінювання. Електромагнітне поле високої інтенсивності також може сприяти виникненню неспецифічних реакцій пригнічення імунітету, а також розвитку аутоімунної реакції ушкодження ембріону на різних стадіях його розвитку.

Вплив електромагнітного поля на ендокринну систему. Дослідження російських вчених, що почалися в 60-ті роки XX ст. показали, що при дії електромагнітного поля відбувається стимуляція гіпофіза, що супроводжується збільшенням вмісту адреналіну в крові і неадекватною активізацією симпатoadреналової системи, процесів згортання крові, збільшення секреції наднирниками стероїдних гормонів, що при подальшому впливі вражаючого чинника сприяє виснаженню адаптаційних можливостей організму і розвитку відповідних захворювань на фоні зниження імунного та інтерференового статусу, порушення обміну ліпідів, вуглеводів, електролітів. З часом виникають певні морфологічні зміни в структурі кори надниркових залоз і гіпоталамуса.

Вплив електромагнітного поля на статеву систему. Порушення статевої функції зазвичай пов'язані зі зміною її регуляції з боку нервової та ендокринно-регуляторних систем, а також з різким зниженням активності функціонування статевих залоз. Встановлено, що статевая система жінок більш чутлива до електромагнітного впливу, ніж чоловіча. Крім того, чутливість тканин ембріону до електромагнітного впливу в період внутрішньоутробного розвитку у багато разів вище, ніж материнського організму. Вважається, що вплив електромагнітного випромінювання на жіночий організм в різні стадії вагітності може сприяти порушенням фізіологічного розвитку ембріона, вплинути на терміни онтогенезу різних органів і систем плоду, а також привести до передчасних пологів. При цьому періодами максимальної чутливості є ранні стадії ембріонального розвитку, відповідні періодам імплантації та раннього органогенезу. У чоловіків можуть виникнути порушення потенції, зниження кількості сперматозоїдів та зменшення їх активності.

Загальний вплив електромагнітного поля на організм людини. Результати клінічних досліджень, проведених в Україні, Росії, європейських країнах показали, що тривалий контакт з електромагнітним полем у НВЧ-діапазоні може призвести до розвитку захворювання, що отримало найменування «радіохвильова хвороба». Клінічну картину цього захворювання визначають, перш за все, зміни функціонального стану нервової та серцево-судинної систем. Люди, які тривалий час знаходяться в зоні опромінення, скаржаться на слабкість, дратівливість, швидку стомлюваність, ослаблення пам'яті, порушення сну. Нерідко до цих симптомів приєднуються розлади вегетативних функцій нервової системи. З боку серцево-судинної системи проявляються гіпотонія, кардіалгії, нестабільність пульсу. У людей, що перебувають в зоні опромінення безперервно (наприклад, військовослужбовці), виникають зміни в структурі кісткового мозку в напрямку збільшення швидкості регенерації. Через 1-3 роки у деяких осіб виникає почуття внутрішньої напруженості, метушливість, порушується увага, пам'ять і здатність до концентрації. Виникають скарги на низьку ефективність сну і підвищену стомлюваність на протязі дня. Є також дані про виникнення психічних розладів у людей, які протягом більше 5 років систематично підлягали опроміненню електромагнітними хвилями з показниками напруженості, близькими до допустимих.

Енергія взаємодії електромагнітних хвиль з людським тілом залежить від амплітуди коливань електромагнітного поля (яка може досягати надвисоких показників поблизу високовольтних ліній), частоти коливань

(яка залежить від довжини хвилі) і електричного опору біологічних тканин. Дуже висока залежність спостерігається від довжини хвилі - чим ближче вона до розмірів тіла або окремих частин тіла, або конкретних органів, тим ефективніше відбувається взаємодія, тому інтенсивність струму може різко зростати за умови виникнення резонансних явищ, при яких тіло в цілому, або частини тіла, окремі органи починають працювати як налаштовані на відповідну частоту об'ємні резонатори. Саме тому найбільш небезпечними є хвилі метрового, дециметрового і сантиметрового діапазону, навіть при порівняно дуже невеликих амплітудах коливань електромагнітного поля. Високі амплітуди поблизу потужних радіопередавачів будь-якого діапазону або поблизу ліній високовольтних передач неминуче чинять значний негативний вплив на людський організм. Інтенсивність негативного впливу тим більше, чим більше сила протікаючого струму, а при інших рівних умовах вона більше там, де вище електрична провідність (відповідно, менше опір тканин) - це нервові тканини, головний мозок. В результаті уражень тканин головного мозку порушується його регуляторна функція, що призводить до подальшого наростання функціональних порушень діяльності органів і систем організму. Слід враховувати, що електричний опір тіла в різних осіб може відрізнятися у 10-15 разів. Відповідно істотно різняться і тяжкості уражень, що виникають при одних і тих же умовах. Особливо високу провідність мають тканини молодого організму (ембріону, дитини, підлітка) - і чим тканини молодші, тим вище уражуючи властивості електромагнітного опромінювання. Тому вагітні жінки не повинні тривало знаходитися поряд з працюючими комп'ютерами та іншими джерелами електромагнітних хвиль. У зв'язку з поширенням використання засобів безпроводного зв'язку і радіоелектронних приладів можна прогнозувати дедалі більшого поширення імунозалежних та інших захворювань і посилювання тяжкості їх перебігу.

Серед великої кількості радіоелектронних засобів (радіопередавачі, телепередавачі, ретранслятори, радіолокатори, лінії високовольтних передач) для користувачів реально небезпечними джерелами електромагнітних хвиль є комп'ютери, печі СВЧ та засоби сотового зв'язку в зоні радіусом до 3-х метрів. Під час розмови по мобільному телефону близько 70-80% випромінюваної енергії витрачається на збудження електричного струму в тканинах голови, особливо в головному мозку користувача. При відсутності розмови у включеному мобільному телефоні продовжує працювати генератор, інтенсивність випромінювання якого значно менша,

але з урахуванням великої тривалості впливу НВЧ на організм користувача, також можуть виникати певні порушення стану його здоров'я. Особливо шкідлива звичка носити мобільні телефони на рівні грудної клітини (в нагрудній кишені) і статевих органів (в боковій кишені піджака, в кишені брюк або на поясі). Щоб запобігти негативного впливу електромагнітного випромінювання, слід розташовувати прилад окремо від тіла (в сумці, використовувати для розмови навушники або вмикати режим гучного зв'язку), обмежити тривалість розмови кількома хвилинами одночасно і не більше ніж 30 хвилин загалом на добу, використовувати «сплячі режими», не розташовувати телефон із ввімкнутим будильником поблизу ліжка, не дозволяти користуватися засобами мобільного зв'язку дітям дошкільного і ранішнього шкільного віку, пояснювати небезпеку тривалого контакту із джерелом випромінювання підліткам, обмежити використання приладу з іншою метою, крім короткочасної розмови (ігри, користування мережею Інтернет, перегляд фільмів, кліпів, великої текстової інформації, використання функцій СМС, ММС, чатів та інше).

Шуми і вібрація. Сучасні дослідження показують, що шум і вібрація погіршують умови та якість життя та праці, чинять несприятливий вплив на організм людини, що може порушувати загальний нервовий стан людини, викликати небажані психічні і фізіологічні реакції, знижувати захисні властивості імунної системи, підвищувати загальну захворюваність, призводити до розвитку професійних захворювань.

Шум - це неприємний або небажаний звук або сукупність звуків, що заважають сприйняттю корисних сигналів, порушують тишу, чинять патологічну або подразнюючу дію на організм людини, сприяють зниженню його працездатності.

Джерела шуму. Рівень інтенсивності шуму в житлових приміщеннях залежать від розташування будинку по відношенню до міських джерел шуму, внутрішнього планування приміщень різного призначення, характеру звукоізоляції, наявності огорожувальних конструкцій, оснащення будівлі інженерно-технологічним та санітарно-технічним обладнанням. Джерела шуму в навколишньому середовищі людини представлені двома групами - внутрішні і зовнішні.

Зовнішні джерела:

- різні засоби транспорту (наземні, водні, повітряні);
- промислові та енергетичні підприємства і установки;
- різні джерела шуму всередині кварталів, пов'язані з життєдіяльністю людей (наприклад, спортивні та ігрові майданчики та ін.).

Внутрішні джерела:

- інженерне, технологічне, побутове та санітарно-технічне обладнання, а також джерела шуму, що створюються безпосередньо життєдіяльністю людей;
- ліфти, насоси, смітєпроводи, системи вентиляції;
- пневматичні та електричні інструменти, верстати, центрифуги, бункери та інше устаткування, що має рухомі деталі.

Вплив шуму на організм людини. Шум є загально біологічних подразником і в певних умовах може впливати на всі органи і системи цілісного організму, викликаючи різноманітні фізіологічні зміни. Шум діє на організм як стрес-фактор, який викликає зміни в функціонуванні звукового аналізатора, а також, завдяки тісному зв'язку слуховий системи з численними нервовими центрами, може спричинити розвиток патологічних в функціонування центральної нервової системи.

Найбільш небезпечно тривала дія шуму, при якому можливий розвиток шумової хвороби - загального захворювання організму з переважним ураженням органів слуху, центральної нервової і серцево-судинної систем.

Вібрація. Науково-технічний прогрес, урбанізація призвели до того, що в навколишньому середовищі збільшився фактор впливу вібрації. Особливої актуальності набула проблема вібрації в житлових будинках у зв'язку з будівництвом метрополітену. Досвід експлуатації підземних поїздів показав, що вібрація проникає в житлові прилеглі будівлі в радіусі до 40-70 м по обидва боки від тунелю та чинить негативний вплив на людей, які знаходяться в них.

Джерела вібрації: зовнішні та внутрішні.

До зовнішніх джерел відноситься метрополітен, важкі вантажні автомобілі, залізничні потяги, трамваї та інші транспортні засоби, які створюють при роботі великі динамічні навантаження, що викликає поширення вібрації в ґрунті і власне будівельних конструкціях. Вібрація також часто є причиною виникнення шуму в приміщеннях будинків.

До внутрішніх джерел належить інженерне й санітарно-технічне обладнання, яке може знаходитися в сусідніх приміщеннях квартири чи офісу, ліфти, насоси, верстати, трансформатори, працюючі центрифуги.

Вплив вібрації на здоров'я людини. Ступінь несприятливого дії вібрації залежить від її рівня або відстані до джерела низькочастотних коливань, часу доби, віку, роду діяльності і стану здоров'я людини. Вібрація, яка проникає в житлові приміщення, в результаті цілодобового тривалого впливу може чинити несприятливий вплив на жителів міст. Дослідження, проведені в одному з районів ФРН, показали, що промислові підприєм-

ства і транспорт в умовах великого міста служать однією з причин виникнення вібраційного дискомфорту в квартирах. Із загального числа опитаних 42% жителів пред'являли скарги на відчуття легкого дискомфорту, 15,5% - на суттєвий дискомфорт, 14,4% скаржилися на подразнюючу дію, і тільки 27,5% не відчували ніяких незручностей. При нетривалому дії вібрації (1,5 роки) на перший план виступають функціональні порушення ЦНС. У групі населення з більш тривалим терміном проживання (7 років) в зоні вібраційного впливу частіше реєструються порушення діяльності нервової і серцево-судинної систем.

При дослідженні імунологічного статусу обстежуваних контингентів населення, які потерпають від впливу імунотоксичних факторів навколишнього середовища, слід звернути увагу на наступні показники:

- спочатку знижується активність факторів природної резистентності (поглинальна активність нейтрофілів, макрофагів, продукція інтерферону). Слід зазначити, що після уникнення впливу шкідливих факторів, активність імунітету не відновлюється до попередніх показників;

- при тривалому впливі шкідливих чинників спостерігаються порушення у Т-ланці (зрив імунної толерантності, зменшення активності та кількості Т-хелперів) та В-ланки (зменшення специфічності та кількості антиінфекційних антитіл, підвищений синтез аутоантитіл, підвищення кількості IgG);

- підвищується рівень алергічних (за рахунок активації політантами популяції Th2-клітин) та аутоімунних захворювань (активація аутореактивних лімфоцитів);

- за рахунок зниження активності та кількості NK-клітин формується синдром хронічної втоми, маніфестують клінічні прояви нейроінфекцій, підвищується ризик виникнення онкозахворювань.

Враховуючи вищезазначене, до особливостей епідеміології та клінічного перебігу інфекційних захворювань на фоні впливу дії екологічно несприятливих чинників відноситься:

- висока частота опортуністичних інфекцій, які викликаються умовно – патогенними мікроорганізмами;

- тенденція до затяжних та хронічних інфекційних процесів з тривалим знаходженням збудників в умовах організму;

- наявність серед населення (особливо дитячого віку) значної групи осіб, що часто та тривало хворіють.

Отже, від стану імунної системи значною мірою залежать особливості розвитку і перебігу багатьох захворювань. Наявність різних порушень

функцій імунної системи може бути причиною вторинної імунологічної недостатності і спричинити появу або обтяження перебігу хронічних бактеріальних і вірусних захворювань. Часте застосування класичних схем лікування в цих випадках не виявляє очікуваного позитивного ефекту. Для підвищення ефективності етіотропної терапії та зниження побічних ефектів, що з'являються під час її застосування (дисбіоз, гепатотоксичність тощо) при вторинному імунодефіциті перспективним напрямком є імунокорекція за допомогою імуномодельюючих засобів.

Основні напрямки імунореабілітації:

- уникнення контакту з екологічно несприятливим чинником;
- нормалізація способу життя, режиму праці і відпочинку;
- зміни характеру харчування (оптимізація дієти, розробка індивідуальних харчових програм тощо);
- застосування імуномодулюючих препаратів залежно від характеру імунологічних порушень і типу сформованого вторинного імунодефіциту;
- розробка комплексних програм терапії і імунореабілітації (дезінтоксикаційна, антиоксидантна терапія, профілактика захворювань шлунково-кишкового тракту), призначення фізіотерапевтичних процедур (теплові та електричні процедури, спрямовані на тимус, грудину/кістковий мозок, застосування методу БІОПТРОН-світлотерапії);
- корекція балансу мікроелементів, яка базується на результатах визначення вмісту мікроелементів у метаболічно активних клітинних субстратах організму (клітини крові, придатки шкіри - волосся, нігті, інші біологічні середовища);
- поглиблене обстеження пацієнтів фахівцями відповідно виявлених клініко-лабораторних порушень в стані здоров'я;
- пацієнти повинні знаходитись на диспансерному обліку у лікаря-імунолога.

Вплив факторів довкілля на синдром хронічної втоми

Синдром хронічної втоми (СХВ) (код МКХ-10 D86.9) - це ще недостатньо відомий широкий лікарській громадськості стан, який був описаний під такою назвою вперше А. Ллойдом і співавт. в 1984 р. у статті “Immunological abnormalities in the chronic fatigue syndrome” і в подальшому Д. Бухвальдом у 1989 р. у статті “The post-infectious chronic fatigue syndrome: laboratory abnormalities”. За останні 15 років цей синдром детально вивчався за кордоном, внаслідок чого встановлено, що розвиток СХВ

супроводжується імунною дисфункцією з формуванням вторинного імунodefіциту. У США створений Національний центр по вивченню СХВ (CFIDS Association) і видається спеціальний журнал: «The CFIDS Chronicle. J. CFIDS Association».

СХВ клінічно характеризується поєднанням поліморфних астеничних, субдепресивних, неврастенічних, нейроциркуляторних розладів. Він часто виникає після перенесеної вірусної або вірусно-бактеріальної інфекції (ГРВІ, ангіна) і тому на перших етапах його дослідження СХВ часто найменували «після інфекційним синдромом хронічної втоми». Найхарактернішою ознакою СХВ є хронічна втома, яка не зникає після відпочинку і призводить з часом до значного зниження працездатності – як розумової, так і фізичної.

В етіопатогенезі СХВ певне значення має інфікування хворих вірусами родини Herpesviridae, особливо персистенція вірусу Epstein-Barr, оскільки у пацієнтів відмічали підвищені титри антитіл до даного вірусу, в тому числі класу Ig M. Однак, спроби лікування СХВ за допомогою противірусних препаратів, зокрема ацикловіром, виявилися марними; тому низка дослідників висловилася проти вірусної етіології даного синдрому. Інші дослідники в розвитку СХВ визначну роль надають саме персистуючій вірусній інфекції, зокрема викликаній лімфотропними герпесвірусами, ретровірусами, ентеровірусами. Це пов'язано із тим, що прогресування СХВ супроводжується вираженими змінами імунітету, в тому числі підвищенням титру антинуклеарних антитіл, зниженням вмісту імуноглобулінів А та G, пригніченням активності NK-лімфоцитів та кількості Т-лімфоцитів та іншими змінами, що характерно для хронічної вірусної патології.

З точки зору психіатрів, виділення СХВ в якості окремої хвороби свідчить про пошук соматичної („біологічної”) основи багатьох неспецифічних непсихотичних (невротичних, прикордонних) розладів, які супроводжуються чітко вираженими зсувами рівнів імунологічних показників. На цьому шляху можлива розробка патогенетично обґрунтованих методів терапії, насамперед використання імунотропних засобів сумісно з антидепресантами і іншими психотропними препаратами.

У теперішній час існує декілька теорій, які пояснюють етіологію і патогенез СХВ. На думку професора J.Goldstein (Каліфорнія, США), хвороба викликається поки що точно не встановленим вірусом, який здатний до тривалої персистенції в організмі хворих. За даними цього дослідника, це може бути один з герпес-вірусів, зокрема вірус Epstein-

Варг (EBV), цитомегаловірус (CMV), вірус герпесу 1 і 2 типу (HHV-1, 2), вірус герпесу 6-го типу (HHV-6), віруси Коксаки А або В, ентеровіруси і ін., що підтверджується рядом дослідників.

Найбільш обґрунтованою в даний час може вважатися теорія реактивації персистуючої вірусної інфекції, причому в якості етіологічного агенту СХВ вказують на герпесвіруси (Herpesviridae), особливо на лімфотропний вірус Epstein-Barr. Вважають, що в осіб з генетичною схильністю, під впливом зовнішніх чинників (радіаційного, токсичного, психогенного і їх поєднання) виникає депресія імунної системи, на фоні якої активуються вірусні агенти (наприклад, віруси герпесу). Ці віруси разом з імунними розладами обумовлюють запуск нейроімунних механізмів, що призводить до дисрегуляції ЦНС і розвитку у хворих СХВ клінічно маніфестних нейропсихічних порушень.

Відомо, що всі представники сімейства Herpesviridae характеризуються чітко вираженим імуносупресивним ефектом, пригнічують клітинні реакції імунітету, утворюють інфекційні ЦК, які тривало циркулюють в кровотоці і завдають пошкоджуючу дію на різні тканини і органи, особливо ЦНС і імуно-компетентні клітини, а також сприяють активації імунокомплексних і аутоалергічних реакцій. Вірус Epstein-Barr інфікує в економічно розвинених країнах (де регулярно проводиться вірусологічний моніторинг) до 75 – 80% всього населення, чому сприяє високий вміст вірусу в слині і ефективна реалізація повітряно-краплинного шляху передачі інфекції. Для цього збудника, також як і для інших представників сімейства Herpesviridae, характерна здібність до персистенції в організмі людини, з формуванням латентного і трансформаційного типу інфекційного процесу, причому вірус Epstein-Barr вражає переважно В-лімфоцити, субпопуляцію Т-хелперів і макрофаги. Відома хронічна активна вірусна інфекція, етіологічним чинником якої є вірус Epstein-Barr, яка клінічно виявляється лихоманкою, лімфаденопатією, спленомегалією, інтерстиціальною пневмонією і високими титрами антитіл до вірусу Epstein-Barr, які досягають по відношенню до антигену вірусного капсиду 163840 од. Таким чином, клінічні прояви хронічної інфекції Epstein-Barr до певної міри нагадують прояви СХВ. Латентна трансформуюча інфекція, яка пов'язана з персистенцією вірусу Epstein-Barr в лімфоцитах і макрофагах, характеризується інтеграцією вірусної ДНК в геном цих імунокомпетентних клітин, що і є одним з основних механізмів персистенції цього вірусного агента. При інфікуванні імунокомпетентних клітин (лімфоцитів і макрофагів) персистуючими вірусами виникає

дезорганізація кооперативних взаємодій окремих ланок імунної системи організму. Розвиток хронічного патологічного процесу відбувається як унаслідок фіксації в тканинах макромолекулярних імунних комплексів, які містять персистуючий вірус, так і при активації цих вірусних агентів.

Як чинники активації герпес-вірусів, встановлено розвиток імуносупресії різного генезу, суперінфекції іншими вірусами (зокрема, вірусами грипу типу А і В), виникнення психоемоційного стресу. У клінічному плані наявність у хворих СХВ активної вірусної інфекції підтверджується симптомами, властивими інфекційній патології (лихоманка, міалгія, артралгія, збільшення периферичних лімфатичних вузлів, селезінки, періодично виникаючі озноби, зниження апетиту). У патогенезі СХВ разом з хронічною інфекцією і пов'язаною з нею інтоксикацією важливе значення надається також генетичній схильності, яка може бути пов'язана з дефектами з боку імунної системи і чинників природної антиінфекційної резистентності.

Висока частота виникнення СПВ характерна не тільки для м. Києва, але і для областей України з підвищеним рівнем радіоактивного забруднення навколишнього середовища внаслідок Чорнобильської катастрофи. Можна вважати, що радіонукліди при тривалому надходженні в організм навіть у невеликих дозах приводять до дисфункції імунної системи, що сприяє реактивації персистуючих вірусних агентів з подальшим можливим розвитком у частини осіб СХВ. Нерідко СХВ спостерігається серед осіб, які були переселені із зон з підвищеним рівнем радіоактивного забруднення навколишнього середовища (особливо серед дітей), а також серед жителів індустриального регіону Донбасу, які проживають у безпосередній близькості до джерел екологічних забруднень атмосферного повітря – металургійних комбінатів, хімічних і коксохімічних заводів, вугільних териконів.

Таким чином, в Україні висока частота виникнення СХВ відмічається в зонах з високим рівнем забруднення навколишнього середовища викидами і відходами промислових підприємств, а також у зонах з високим рівнем радіації, які потерпіли унаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. При цьому простежується чіткий взаємозв'язок між рівнем екологічних забруднень зовнішнього середовища викидами великих підприємств металургійної, хімічної, гірновугільної промисловості, станом імунітету у населення, особливо дитячого, і рівнем захворюваності СХВ.

Патогенез СХВ J.Goldstein визначає як мультипричинний розлад нейроімунних механізмів, який виявляється у генетично схильних осіб

в результаті активації інфекційними (вірусними) агентами імунної системи і дисрегуляції ЦНС, переважно порушення функціональної активності її скронево-лімбічної області. Лімбічна система, як відомо, не тільки бере участь в регуляції активності вегетативних функцій, але в значній мірі визначає „профіль” індивідуума, його загальний емоційно-поведінковий фон, працездатність і пам'ять, забезпечуючи тісний функціональний взаємозв'язок соматичної і вегетативної нервових систем. Латентна вірусна інфекція, яка характеризується періодичним загостренням, може призводити до хвороби при дії ряду можливих несприятливих факторів, зокрема важкого емоційного стресу, шкідливих чинників зовнішнього середовища, інтоксикацій, травм, хірургічних втручань, вагітності і ін.

Інша теорія відводить головну роль у патогенезі СХВ психологічним чинникам з переважанням імунодисрегуляції. При цьому нейропсихологічні розлади визнані одним з діагностичних критеріїв СХВ. G. Taerk et al. відзначали істотне в порівнянні з контрольною групою підвищення частоти розвитку депресивних станів серед хворих на СХВ. Дійсно, багато дослідників, особливо психоневрологів, вважають, що депресія як преморбідний стан зустрічається у хворих з СХВ суттєво частіше, ніж у пацієнтів з іншою патологією, але з відсутністю ознак хронічної втоми. Однак, роль депресії в розвитку СХВ важко оцінити, оскільки багато соматичних ознак первинної депресії співпадають з клінічною симптоматикою при СХВ. Отже, у кожному конкретному випадку лікар, який спостерігає хворого з даною патологією, повинен вирішувати, чи є психічний розлад причиною або складовим компонентом клініки СХВ. При цьому можна припустити, що хоча б частково імунологічні зрушення при СХВ можуть бути обумовлені супутньою депресією. В той же час, на думку групи провідних дослідників СХВ з Вашингтонського університету (США), депресивні стани і інші психологічні проблеми, асоційовані з хронічною втомою, є результатом цієї втоми або обумовлені імунологічними і психологічними дисфункціями.

Клінічні прояви. Початок клінічних проявів зазвичай пов'язують з перенесеним ГРВІ, грипом, ангіною або психоемоційним стресом. По-перше хворим на СХВ ставлять діагноз «постінфекційної астенії» і призначають загальнозміцнюючу терапію. Але декілька тижнів поспіль стан хворого не покращується, триває субфебрилітет, збільшуються лімфатичні вузли, посилюється загальна слабкість. Хворим проводять диференційну діагностику з хронічними інфекціями (токсоплазмоз, туберкульоз, бруцельоз, СНІД). При більш тяжкій симптоматиці –

«хроніосепсис», «лихоманки невточненого генеза». Клінічно синдром хронічної втоми проявляється вираженою втомою та м'язовою слабкістю, які не минають після нічного сну; безсонням вночі і сонливістю вдень; вираженими порушеннями сну; зниженням пам'яті; коливаннями настрою, немотивованою тривогою; депресією, зниженням апетиту. Зазвичай спостерігається зниження ваги від 2-3 до 10-12 кг, міалгії, артралгії, періодичний субфебрилітет (37,3 – 37,8), збільшення випадків рецидивуючого герпесу, спленомегалія, генералізована лімфаденопатія. Всі автори стверджують, що у більшості хворих на СХВ (85%) спостерігаються алергічні реакції по типу харчової або лікарської алергії, які найчастіше проявляються ураженням шкіри і слизових оболонок у вигляді папульозних, плямистих або геморагічних висипів. З харчових продуктів, які викликають ураження шкіри за типом кропив'янки, частіше спостерігаються куряче яйце, молоко, цитрусові, суниці, також морепродукти, мед. В динаміці формування СХВ у багатьох хворих (частіше жінок) виникають алергічні реакції до вовни хатніх тварин у вигляді бронхообструктивного синдрому. Більшість жінок з СХВ не переносять запахів парфумерії (дезодоранти, лосьйони, креми після гоління). Лікарська алергія проявляється переважно на антибіотики, сульфаніламідні препарати, нестероїдні протизапальні засоби, вітаміни групи В, аскорбінову кислоту). Оскільки при СХВ часто спостерігаються повторні ангіни, випадки загострення хронічної бронхо-легеневої патології, хворі вимушені приймати велику кількість ліків, до яких, в свою чергу, виникають алергійні реакції. Через деякий час більше ніж у 15% хворих з тривалістю захворювання більше ніж 5 років визначається полівалентна алергія до великої кількості лікарських засобів.

Об'єктивні клінічні ознаки СХВ: перш за все слід виділити збільшення, чутливість або легку болючість деяких груп лімфатичних вузлів, переважно задньошийних, потім передньошийних і кутощелепних (симптом Дранніка-Фролова). Рідше за допомогою пальпації можна виявити збільшені і болючі пахвові лімфовузли, ще рідше – пахові. Лімфатичні вузли помірно ущільнені, не спаяні з навколишніми тканинами, легко перекочуються під пальцями. Збільшення їх ніколи не буває надмірним, а болючість – інтенсивною. Деякі пацієнти відзначають і самостійну помірну болючість шиї в області передньо- і задньошийних лімфовузлів. У таких хворих СХВ збільшення лімфатичних вузлів, як правило, більш значне (до 1,5 – 2 см в діаметрі), озноби і лихоманка – більш виражені. У хворих при СХВ нерідко збільшується селезінка, вона м'яка,

еластична, чутлива або помірно чутлива при пальпації. Печінка звичайно визначається по краю реберної дуги або виступає на 1 – 2 см з підребер'я. Іноді має місце розбіжність між даними ультразвукової діагностики про розміри селезінки і результатами пальпаторного дослідження, в інших випадках збільшення селезінки при СХВ підтверджується і даними УЗД.

Наявність лімфаденопатії, збільшення селезінки разом з постійним підвищенням температури поза сумнівом свідчать про інфекційний характер даного синдрому, оскільки це типові ознаки хронічної персистенції збудника. У клінічному плані саме ці ознаки дозволяють відрізнити СХВ від звичної астенії, яка може виникати після перенесених респіраторних вірусних інфекцій (так званої постінфекційної астенії). Хворі СХВ, особливо жінки, нерідко мають характерний вигляд – це особи астеничного типу статури, з блідими шкірними покривами, тонкими кінцівками, хронічними захворюваннями органів травлення (гіпоацидний гастрит, гастроптоз, хронічний коліт, панкреатит). Втім, це не відноситься до групи ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, серед яких до виїзду в зону Чорнобиля переважали сильні здорові молоді чоловіки.

У частини осіб, які страждають на СХВ, відмічається також істотне схуднення (від 2 – 3 кг у осіб з невеликою масою тіла до 10 – 12 кг у пацієнтів з початковою високою масою), колір шкіри звичайно блідий, тургор знижений.

Клініко-імунологічні ознаки СХВ. У хворих на СХВ виявляються чітко виражені порушення імунного гомеостазу у вигляді Т-лімфопенії, вираженого зниження функціональної активності Т-клітин, зменшення числа циркулюючих Т-хелперів (в середньому в 2,3 – 3 рази) і Т-су-пресорів (у 1,5 – 1,8 рази). Імунорегуляторний індекс Т-хелпери/Т-супресори істотно знижується, що свідчить про формування відносного супресорного варіанту імунодефіциту. Для СХВ характерне пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілоцитів периферичної крові, особливо фази перетравлення, зниження концентрації Ig B у сироватці в 1,6 – 2,2 рази і підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів. У частини пацієнтів СХВ відзначається також істотне зниження рівня Ig A в крові.

Досить часто у хворих на СХВ відмічається підвищений рівень Ig E в сироватці, клінічно саме у цих пацієнтів мають місце прояви харчової, медикаментозної алергії, полінози та інша алергопатологія.

Таким чином, імунологічні порушення вельми характерні для осіб, які страждають СХВ. Прояви дисфункції імунної системи при даному синдромі виражаються також в пониженні цитолітичної активності

природних кілерів (NK-клітин) і зменшенні їх кількості, підвищенні рівнів інтерлейкінів 1-альфа, 2 і 6; змінах числа і функціональної активності Т- і В-лімфоцитів. Є дані, що свідчать про зниження у хворих СХВ синтезу Ig G і його підкласів і підвищенні рівня ЦІК.

Багато дослідників відзначають розвиток при СХВ лімфопенії, різке пригнічення Т-клітинної ланки імунітету, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілоцитів периферичної крові, що виражається як в зниженні числа фагоцитуючих клітин, так і в пригніченні фази перетравлення, тобто зменшенні здібності до завершеного фагоцитозу.

У спеціально проведеному дослідженні при СХВ виявлене достовірне зниження як абсолютної кількості NK-клітин, так і їх функціональної активності, а також концентрації сироваткового альфа-інтерферону; наголошувався дисбаланс хелперно-супресорного співвідношення, зниження концентрації Ig G.

Діагностика СХВ. У клінічному аспекті діагностика синдрому хронічної втоми здійснюється з урахуванням наступних критеріїв:

- початок захворювання безпосередньо вслід за епізодом грипу, аденовірусної інфекції або ГРВІ неуточненої етіології;
- наявність ознобу або позноблювання; субфебрилітету, який тривало зберігається або періодично виникає, вираженої загальної слабкості, нездужання, вираженої втоми, які тривало зберігаються (6 місяців та більше) і не проходять після нічного відпочинку та відпустки;
- поганий поверхневий сон, утруднення засипання, раннє прокидання, наявність жажливих сновидінь, збереження відчуття розбитості у всьому тілі після нічного сну;
- постійна загальна слабкість і емоційна нестабільність, бажання прилягти і відпочити в денний час;
- низький емоційний тонус, поганий нестійкий настрій, підвищена дратівливість, з періодичним виникненням депресії, частіше у вигляді астено-депресивного синдрому;
- збільшення і чутливість деяких груп лімфовузлів, в першу чергу передньо- і задньошийних, кутощелепних (симптом Дранніка-Фролова); розвиток спленомегалії, як прояв хронічної персистуючої інфекції;
- наявність дифузних міалгій і артралгій;
- часті повторні ГРВІ, ангіни, бронхіти і інші „простудні” захворювання;
- біль і першіння в горлі внаслідок наявності хронічного неексудативного фарингіту (гранулематозного, потім – атрофічного);

- підвищена фізична стомлюваність з подальшим тривалим (більше 24 годин) збереженням втоми, навіть при незначному навантаженні;
- зниження пам'яті на текучі події, нездатність до концентрації уваги, поступове зниження інтелекту, що відмічають і самі хворі;
- проживання в екологічно несприятливих регіонах з високим рівнем забруднення довкілля хімічно шкідливими речовинами, зокрема відходами хімічного, коксохімічного виробництва, металургійних комбінатів, викидами великих теплоелектростанцій, наявність контакту з пестицидами і отрутохімікатами, перебування в зонах з несприятливою радіаційною обстановкою.

До діагностичних критеріїв, які виключають СХВ, відносяться:

- ятрогенні причини;
- наявність злоякісних новоутворень;
- проведення хіміотерапії;
- психічні порушення;
- зловживання алкоголем;
- хронічні інфекційні хвороби (туберкульоз, токсоплазмоз, бруцельоз, СНІД та інші);
- патологічне ожиріння.

При підозрі на наявність СХВ необхідно провести імунологічне дослідження, яке повинне включати принаймні наступні параметри:

- загальний вміст у периферійній крові Т-лімфоцитів (CD3+), їх основних субпопуляцій – Т-хелперів/індукторів (CD4) і Т-супресорів/кілерів (CD8) з обчисленням імунорегуляторного індексу CD4/CD8;
- рівень сироваткових імуноглобулінів основних класів – Ig A, Ig M, Ig G; при необхідності (схильність до алергічних реакцій) також Ig E;
- фагоцитарну активність нейтрофілоцитів (ФАН) та моноцитів (ФМ) периферичної крові з обов'язковим дослідженням показника завершеності фагоцитозу (індекс перетравлення – ІП), оскільки при СХВ страждає, головним чином, фаза перетравлення мікроорганізмів фагоцитами;
- концентрацію ЦІК у сироватці крові, зокрема вміст найбільш патогенних середньо- (11S - 19S) і дрібномолекулярних (<11S) фракцій імунних комплексів, за рахунок яких переважно підвищується рівень ЦІК при СХВ.

Характерним для СХВ вважається зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), а також числа циркулюючих Т-хелперів (CD4+), дисбаланс хелперно-супресорного співвідношення із зниженням у більшості обстежених коефіцієнта CD4/CD8 до 1,5 і нижче. Виключенням є 20 – 25% хворих на СХВ, у яких є відносний гіпосупресорний варіант

вторинного імунодефіциту, що виявляється підвищенням коефіцієнту CD4/CD8 (до 3,0 і вище). У цих хворих, як правило, підвищений рівень Ig E і нерідко відмічаються алергічні реакції (харчова і медикаментозна алергія). При виявленні імунодефіцитного стану у хворого з підозрою на СХВ бажано досліджувати рівень альфа-інтерферону в сироватці крові і функціональну активність НК-клітин. Корисно також визначити рівень протигерпетичних антитіл та антитіл до вірусу Epstein-Barr за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) або радіоімунним методом.

Таким чином, в якості лабораторних показників, які підтверджують діагноз СХВ, використовуються дані імунологічного обстеження хворих:

- зниження загальної кількості Т-лімфоцитів (стійка лімфопенія);
- зниження кількості Т-хелперів (у 2,3 – 3 рази); Т-супресорів (у 1,5- 1.8 разу)
- зниження імуnoreгуляторного індексу (що свідчить про формування щодо супресорного варіанту імунодефіциту);
- зниження проліферативної активності Т-лімфоцитів;
- зниження фагоцитарної активності нейтрофілів;
- зниження як абсолютної кількості, так і функціональної активності ЕК- клітин (клітинного імунітету);
- дисімуноглобулінемія (зменшення IGG і його підкласів і IGA);
- підвищення кількості ЦІК в сироватці крові;
- підвищення IgE в сироватці крові;
- при дослідженні методом ІФА виявляється наявність АТ до вірусів простого герпесу, вірусу Epstein-Barr у високих титрах.

З урахуванням поліморфності клініки СХВ і недостатньої специфічності його симптоматики необхідно здійснювати диференційний діагноз даного патологічного стану з низкою хронічних інфекцій та наступними захворюваннями:

- хронічні інфекційні хвороби: СНІД, токсоплазмоз, бруцельоз, цитомегаловірусна інфекція, інфекційний мононуклеоз, хроніосепсис;
- саркоїдоз, лімфогранулематоз, лімфома;
- хронічна променева хвороба;
- системні хвороби сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит);
- церебральний арахноїдит;
- хронічний алкоголізм і наркоманія;
- отруєння малими дозами важких металів;
- ятрогенні причини (хіміотерапія);
- патологічне ожиріння.

Лікування. Без раціонального лікування СХВ нерідко набуває тенденцію до прогресування і може призводити до втрати працездатності хворих. Лікування СХВ повинне бути направлене на підвищення адаптаційних можливостей організму до несприятливих чинників зовнішнього середовища і емоційного стресу, стимуляцію природної антиінфекційної резистентності і імунітету. Показане призначення адаптогенів, деяких противірусних засобів (інтерферонів та індукторів інтерферогенезу); рекомендуються немедикаментозні методи лікування (акупунктура, дієтотерапія, раціональна психотерапія). З урахуванням виявлених порушень з боку нервової системи і імунного гомеостазу у хворих СХВ закономірно встає питання про доцільність одночасного проведення лікування психотропними препаратами і імункоригуючих заходів, тобто про імунологічну реабілітацію даних пацієнтів. У цьому плані вважається, що терапія СХВ, яка проводиться, повинна бути направлена на посилення опірності організму населення з дезадаптаційними розладами до стресу і інших несприятливих чинників зовнішнього середовища, що забезпечується призначенням малих доз психотропних препаратів, застосуванням акупунктури, мануальної і дієтичної терапії. Показано поєднання цих неспецифічних засобів із імунотерапією відносно латентної вірусної інфекції.

В якості імункоректорів при СХВ використовують препарати кемантан і бромантан, які активують енергетичні здібності організму і одночасно володіють противірусною і нейроімунорегуляторною активністю. Противірусна дія кемантану і бромантану обумовлена як їх мембранотропною активністю, так і імунотропними властивостями; відмічається, що ці препарати значно покращують емоційний і фізичний стан пацієнтів. Відмічається, що кемантан і бромантан володіють одночасно нейротропною, імунотропною і противірусною дією. Механізм нейротропного впливу цих препаратів пов'язаний із стимуляцією центральних дофамінергічних систем. Імунотропна активність кемантану і бромантану полягає в регуляції клітинної опосередкованої і гуморальної відповіді, стимуляції ефекторної і обмеженні супресорної функції Т-лімфоцитів, прискоренні дозрівання попередників Т-клітин в зрілі, активні клітини, посилення міграції попередників В-лімфоцитів у селезінку і підвищення функціональної активності антитілопродукуючих клітин селезінки. Якщо порушення функціональної активності імунної системи відбувається на фоні депресії, тривалих фізичних перевантажень і поєднується з глибокою м'язовою або розумовою втомою, доцільне призначення бромантану.

При зниженні імунологічних показників унаслідок променевої терапії, вікових змін, а також у хворих з підвищеною збудливістю показаний кемантан.

Є дані про позитивний вплив рослинних препаратів з адаптогенною дією на показники імунітету і загальний стан хворих СХВ. Так, призначення біологічно активної добавки *Una de Gato*, що представляє з себе екстракт кори дикорослої лози *Uncaria Tomentosa* (котячий кіготь), що виростає в тропічних вологих лісах Південної Америки, сприяє зменшенню у хворих СХВ відчуття втоми, поліпшенню сну, підвищенню працездатності. Цей препарат робить також позитивний вплив на стан імунної системи, зокрема, сприяє нормалізації числа Т-лімфоцитів і співвідношення між їх окремими субпопуляціями, зростанню концентрації Ig G і зниженню рівня ЦІК. Такий препарат під фірмовою назвою „Манакс” зареєстрований Фармкомітетом України.

Разом з препаратами імунокоригуючої дії призначають адаптогенні препарати рослинного походження, основу яких звичайно складають екстракти коріння солодконого, родіоли рожевої (золотого коріння) по 15 крапель 3 р/д за 15-20 хвилин до вживання їжі протягом 30-40 днів і ехінацеї пурпурної (20-30 крапель 3 р/д усередину протягом 15 – 20 днів.

Оскільки у хворих на СХВ часто зустрічаються алергічні реакції на тлі чітко вираженого імунодефіциту, для проведення імунокорекції та імунореабілітації осіб із такою патологією, доцільно використовувати імуноактивні препарати, які стимулюють Т-клітинну ланку імунітету і фагоцитарні реакції, та водночас – не викликають загострення алергічної патології, та, навпаки, сприяють зниженню її розвитку в процесі лікування. Одним з таких препаратів є поліоксидоній – новий імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, який відноситься до класу водорозчинних похідних гетероцепних аліфатичних поліамінів. Основна фармакологічна дія поліоксидонія полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антитілоутворення і продукції цитокінів. Практично відразу після введення поліоксидонія відбувається різке посилення антиінфекційної резистентності організму. Препарат призначають при імунодефіцитних станах, зокрема асоційованих з вірусними, бактерійними і грибковими інфекціями. Важливо, що поліоксидоній не тільки сприяє відновленню імунологічного гомеостазу у хворих на СХВ, та також володіє чітко вираженою детоксуючою дією, зокрема зменшує вираження синдрому ендогенної „метаболічної” інтоксикації. Препарат вводять в/м або в/в (крапельно) дорослим при гострих запальних процесах по 6 мг протягом 3-х днів, далі через день,

всього 5 – 10 ін'єкцій; при хронічних захворюваннях в тій же дозі через день курсом в 5 ін'єкцій; потім 2 р/тиждень – курсом в 10 ін'єкцій; дітям при гострих запальних захворюваннях – по 0,1 мг/кг маси тіла через день, при хронічних – по 0,1 – 0,15 мг/кг маси 2 р/тиждень (на курс 7 – 10 ін'єкцій).

Таблиця 95

Рекомендоване лікування при різних субтипах СХВ

Субтип СХВ	Можливе лікування
Постінфекційний	Симптоматичне лікування. Висока частота спонтанних ремісій
Із супутніми нейропсихічними розладами	Трициклічні антидепресанти при порушеннях сну, болю в м'язах і депресії. Можливе призначення інгібіторів моноаміноксидази або застосування нефармакологічних методів лікування
Фіброміалгії	Низькі дози трициклічних антидепресантів і/або нестероїдні протизапальні препарати
Неспецифічна втома	Симптоматичне лікування
Усі субтипи	Імунокоректори, адаптогени під контролем імунограми. Індивідуальні освітні програми, програми з фізичної і психічної реабілітації

Сучасна концепція дієтичного лікування хворих на бронхіальну астму з синдромом хронічної втоми

Бронхіальна астма (БА) відноситься до найбільш поширених захворювань людини, характеризується невинною тенденцією до росту захворюваності та смертності у більшості країн світу. Вважається, що на Україні на БА хворіє біля 5% дорослого населення та 7% дітей, що сумарно складає біля 7 млн. хворих. На даний час вважається, що БА – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що в певній мірі змінює наше відношення до лікування хворих на БА.

Відомо, що хворі на БА в 60% випадків паралельно страждають на хронічну втому, яка не зникає після відпочинку і з часом приводить до зниження працездатності як розумової, так і фізичної. Це супроводжується вираженим дисбалансом імунної системи і назва захворюваності в останні роки трансформувалася і звучить так: синдром хронічної втоми та імунної дисфункції (СХВ).

Відомо, що СХВ виникає переважно в екологічно несприятливих регіонах з високим рівнем забруднення навколишнього середовища хімічно шкідливими речовинами, підвищеним рівнем радіації, неповноцінним харчуванням та станом хронічного стресу. Ці фактори негативно діють на стан імунної системи, ослаблюють її, що сприяє активації латентних вірусів, виникненню персистуючої вірусної інфекції та запальних процесів алергічного генезу на фоні перебігу БА.

В розвитку відповідних реакцій організму на стресову дію ведуча роль належить нервовій, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій, імунній системам та системі харчування, так як якість і повноцінність харчових продуктів має визначальний вплив на перебіг БА з СХВ та стан імунної системи в організмі людини.

Не дивлячись на перегляд підходів до медикаментозного лікування хворих на БА, дієтотерапія даного захворювання мало розроблена, і традиційно базується на виключенні великої кількості харчових продуктів. В перелік заборонених продуктів увійшли біологічно цінні по хімічному складу продукти – яйця (еталон білку та продукту взагалі), свинина (крім повноцінного білку свинний жир містить всі необхідні жирні кислоти, включаючи омега-3), риба (повноцінний білок та омега 3-жирні кислоти), томати (джерело антиоксидантів). Тривале, а часто позитивне необґрунтоване обмеження частини цінних харчових продуктів без відповідної альтернативної корекції харчування може бути причиною поглиблення імунних порушень, в тому числі здатності слизової оболонки дихальних шляхів виробляти імуноглобуліни та інші фактори захисту від вірусів та бактерій, розвитку астенії, підвищенню маси тіла та іншим небажаним метаболічним зсувам.

Харчування має визначальний вплив на перебіг багатьох захворювань. На відміну від медикаментів, їжа містить велику кількість різноманітних біологічно активних речовини, які мають поліфункціональну дію та є безпечними для організму. На сьогоднішній день є велика кількість експериментальних досліджень та даних клінічних спостережень які свідчать, що за допомогою харчування можна здійснювати ефективну профілактику та лікування більшості захворювань, сповільнювати їх розвиток, впливати на перебіг.

Здоровий епітелій дихальних шляхів має виражені антибактеріальні та протівірусні властивості. В той час як змінений епітелій, який продукує велику кількість слизу, знижує фагоцитоз та синтез секреторного імуноглобуліну А, що знижує опірність дихальних шляхів до інфекційних агентів.

Слиз також є оптимальним харчовим середовищем для мікроорганізмів. Встановлено, що епітеліальні клітини дихальної системи виділяють фактор, який розслаблює гладкі м'язи, і тим самим приймає участь в формуванні прохідності дихальних шляхів. Пошкодження епітелію призводить до зменшення синтезу розслаблюючого фактору. Як показали експериментальні дослідження, епітелій бронхів не тільки регулює функцію гладком'язових клітин сенсibiliзованих тварин, але й впливає на величину скорочувальної відповіді на антигенний стимул. Про це свідчать також експериментальні дані по видаленню епітелію, що в 8 разів підсилювало чутливість трахеї та бронхів до алергену. До факторів, які впливають на прохідність дихальних шляхів відносять нейтральну ендопептидазу. Зниження активності вказаного ферменту під час грипу або іншої інфекції може призвести до нейрогенного запалення дихальних шляхів. Другим сильнодіючим фактором є простагландин E₂, який синтезується епітелієм та сповільнює передачу нервового імпульсу до гладких м'язів, розслаблюючи їх, шляхом безпосередньої дії.

Порушення капілярно-інрестиціальної рівноваги може призводити до набряку сполучної тканини, блоку лімфатичного дренажу, значних змін регенерації епітелію та формуванню хронічного процесу. Важливе значення при цьому має наявність в організмі факторів, які здатні зменшити пошкодження епітелію бронхів від кисневого та вільнорадикального пошкодження, а також від надмірної дії протеолітичними ферментами і продуктами метаболізму лейкоцитів, зберегти проникливість епітелію на рівні при якому не збільшується мікроваскулярна проникливість і епітелій не накопичує рідину, що порушує проліферацію ростового шару клітин, необхідного для формування нового бар'єру.

Хворим хронічними запальними процесами в бронхах та бронхіальною астмою часто призначають антибіотики, глюкокортикоїдні препарати, які сприяють розвитку вторинної імунної недостатності, що, в свою чергу, відкриває шлях до нових інфекцій. При зниженні імунітету частіше активується умовно-патогенна мікрофлора, у хворих розвивається патологічне коло, яке поглиблюється по мірі вікових імунологічних змін та старіння слизових оболонок.

Здоров'я людини в значній мірі визначається мірою забезпеченості організму енергією, основними харчовими речовинами, цілим рядом мікронутрієнтів, кількість яких на даний час налічує біля 700.

У взаємовідносинах між інфекційним агентом та організмом людини важливе значення має адекватна реакція імунної системи,

яку можна охарактеризувати так – слабка реакція погано, висока – тяж, так як може бути причиною аутоімунного запалення. Не адекватне втручання у взаємовідносини між інфекцією та організмом людини може принести інколи більше шкоди, чим не втручання, тому лікування повинно бути направленим не на стимуляцію, а на модуляцію імунної системи до збалансованого стану.

Імуномодуляція – це система заходів відновлення та збалансування всіх ланок імунної системи. Вона включає вилучення несприятливих впливів на імунну систему. Це уникнення: алкогольних напоїв, куріння, вживання без потреб медикаментів, харчових та побутових токсинів, надмірних виснажливих фізичних навантажень, підвищеної інсоляції ультрафіолетових променів, кишкового дисбіозу та запорів, психоемоційних перевантажень, недостатнього сну, голодування, незбалансованого високо або низько енергетичного харчування, гельмінтозів.

Стан імунної системи в значній мірі залежить від забезпечення організму нутрієнтами. Дефіцит харчових речовин є основною причиною вторинного імунодефіциту. Дослідженнями встановлено, *що тривалий дефіцит навіть одного харчового фактору може викликати зниження імунного захисту організму*. Проведені дослідження по з'ясуванню причин високої смертності дітей в деяких країнах Африки від корі – дитячої вірусної інфекції, від якої рідко вмирають діти в розвинених країнах виявило, що додавання до раціону вітаміну А (в результаті низького споживання продуктів тваринного походження у населення цих країн має місце дефіцит вітаміну А) різко знизило смертність дітей від корі.

Розвиток імунної відповіді на віруси здійснюється завдяки процесів проліферації та диференціювання. Вказані процеси вимагають великих енергетичних затрат та високого білкового забезпечення. Виявлено, що початковий процес активації імунної системи при наявності інфекції супроводжується 7-15 разовим збільшенням трансмембранного потоку амінокислот, нуклеозидів та інших речовин із крові. Зростання кінетики включення амінокислот обумовлено підвищенням інтенсивності синтезу білків в клітині. Встановлено, що антигензалежна активація лімфоцитів характеризується високим рівнем метаболічної активності лімфоцитів з необхідністю безперервного енергетичного та субстратного забезпечення на більш високому рівні порівняно із відсутністю інфекції.

Після процесу антиген залежної активації лімфоцитів настає стан динамічної рівноваги, який вимагає адекватного енергетичного та субстратного забезпечення на тривалий час. Нутрієнти, які використовують імунні

клітини вона черпає із крові, рівень яких підтримується за рахунок екзогенного надходження. Враховуючи той факт, що бронхіальна астма це хронічне захворювання для підтримки адекватного стану імунної системи, необхідне надходження нутрієнтів за рахунок повноцінного харчування практично на протязі всього життя.

Особливе місце для забезпечення адекватності імунної системи має наявність в раціоні необхідної кількості амінокислот, особливо не замінних.

В останні роки інтенсивно вивчається вплив окремих амінокислот на імунну систему. Серед досліджень встановлено, що *аргінін є однією із амінокислот з вираженим імуноотропним ефектом*. При додатковому введенні аргініну спостерігається збільшення маси тимусу, кількість Т-лімфоцитів та покращується імунна відповідь, підвищується кінетика ІЛ-2. В клініці виявлений позитивний вплив, який проявлявся зменшенням бактеріальних ускладнень у хворих із опіковою хворобою, після холецистектомії, при сепсисі, стресі. Важлива роль аргініну в утворенні NO. Відомо, що молекули NO є головними регуляторами ендотелію судин, викликає їх розширення. Він також є важливим для функції макрофагів.

Відомо, що при вірусних інфекціях зростають потреби в енергетичних субстратах. Основною амінокислотою, яку імунні клітини використовують в якості джерела енергії є глутамін. Глутамін амінокислота, яка в найбільшій кількості присутня в організмі. Вона використовується як пластичний та енергетичний матеріал, а також в якості нейромедіатора для синтезу гама-аміномасляної кислоти (ГАМК), використовується для передачі сигналів в деяких відділах мозку. Глутамін сприяє збільшенню гормону росту та використовується для нарощування м'язової маси тіла.

Позитивний вплив глутаміну на організм людини постійно підтверджується медичною практикою. Це амінокислота, яка найбільш широко використовується для парентерального харчування в реанімаційних відділеннях. Глутамін має імуномодельючий вплив, підсилюючи бактеріоцидну функцію нейтрофілів, збільшує фагоцитоз та цитотоксичність макрофагів, так як є незамінним нутрієнтом для клітин, які швидко діляться.

Багато глутаміну міститься в м'ясних продуктах, особливо в бульйоні. В бульйоні глутамін не вимагає попереднього розщеплення і буквально за раховані хвилини легко всмоктується та дає швидкий ефект. Цей ефект відчуває кожен хто вживає свіжий та правильно приготовлений курячий бульйон. Дія бульйону проявляється відчуттям задоволення в животі, приємним загальним заспокоєнням та зменшенням слабкості. Не даремно, цю страву найчастіше рекомендують для годування післяопераційним та ослабленим хворим.

Наступна амінокислота, роль якої як лікувального фактору при вірусних інфекціях доведена, є *лізин*. Лізин відноситься до основних лімітуючих амінокислот, які визначають повноцінність харчового продукту по амінокислотному складу. Ця амінокислота є не замінною і дуже важливою складовою всіх білків в організмі. Багаточисельними експериментальними та клінічними дослідженнями встановлена протигерпетична активність лізину. В якості препарату він використовується в лікуванні герпетичної інфекції. Лізин має властивості підвищувати активність нейтрофілів. На даний час вивчається можливість застосування лізину не тільки при герпетичній інфекції, але й проти вірусів синдрому хронічної втоми, гепатитів та ВІЛ.

Серед нутрієнтів, дія яких доведена в якості імунопротекторів, особливе місце займає *вітамін С*. Вітамін С захищає імунокомпетентні клітини від пошкодження, виступаючи в якості антиоксиданту. Слід нагадати, що тільки в комплексі з біофлавоноїдами вітамін С проявляє антиоксидантні властивості. Синтезована аскорбінова кислота в високих дозах виступає як проантиоксидант. Доведено, що вітамін С нормалізує фагоцитарну активність нейтрофілів та макрофагів, їх антимікробні властивості, активує синтез антитіл, особливо імуноглобулінів А та М, синтез С3-компоненту комплементу, інтерферону, сприяє фагоцитозу, підсилює процеси міграції та хемотаксису поліморфноядерних лейкоцитів, відновлює їх функцію, яка пригнічується при вірусних інфекціях, пригнічує запальні та алергічні процеси шляхом інактивації гістаміну. Про важливу роль вітаміну С для імунної системи свідчить той факт, що концентрація аскорбінової кислоти в нейтрофілах в 150 разів вища порівняно із плазмою крові.

Доведена важлива роль для імунної системи *вітаміну А та каротиноїдів*, які приймають участь в нормалізації диференціювання клітин, шляхом зміни експресії генів головного комплексу гістосумісності, підвищенні синтезу ДНК, пригніченні проліферації, що попереджує ріст та метастазування пухлин. Вітамін А та каротиноїди підвищують стійкість слизових до дії інфекції, приймають участь в синтезі імуноглобулінів, в тому числі секреторного імуноглобуліну А, є протекторами поділу імунокомпетентних клітин, здійснюють імунопротекцію ряду факторів специфічного та неспецифічного захисту (ІНФ, лізоцим), активізують лізосом в фагоцитах, що необхідно для перетравлювання захоплених мікроорганізмів.

Вітамін Е також проявляє імунотропні властивості шляхом антиоксидантного захисту імунокомпетентних клітин. Вітамін Е також активує синтез білка, в тому числі імуноглобулінів, підвищує рівень ендogenous інтерферону

Виражені властивості проявляти імуномотропну дію виявлені у селені та цинку. *Селен* входить до складу більше 100 протеїнів. Селен-протеїни містять також віруси. Так, препарат селену Ебселен використовується в лікуванні вірусних захворювань, в тому числі СНІД, завдяки здатності проникати в кодуєчий регіон клітини. Дефіцит селену в організмі не тільки порушує антиоксидантний захист, але й збільшує небезпеку зараження вірусними інфекціями, в тому числі їх новими модифікаціями. Те що стосується цинку та імунної системи можна зробити висновок, що його роль для імунної системи надзвичайно важлива. Виявлено, що *дефіцит цинку* викликає інволюцію тимусу, зменшення кількості тимоцитів та зниження їх функції, зниження рівня тимуліну в сироватці крові (для його активації потрібен цинк), зниження гіперчутливості сповільненого типу, зменшення кількості периферичних Т-лімфоцитів, зменшення проліферації Т-лімфоцитів під впливом ФГА, зниження цитотоксичної активності Т-лімфоцитів, функції Т-лімфоцитів-хелперів, активності ЕК-клітин, зниження функції макрофагів (фагоцитоз та серединноклітинний клілін та нейтрофілів (фагоцитоз, хемотаксис), зменшення продукції антитіл.

При нормалізації вмісту цинку в організмі спостерігаються наступні ефекти: збільшення кількості тимуліну, відновлення порушених імунологічних функцій, збільшення кількості CD4+ лімфоцитів у хворих СНІДом, зменшення опортуністичних інфекцій у хворих СНІДом, підсилення продукції ІНФ-альфа, ІНФ-гама, ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО-альфа, підсилення експресії рецептора до ІЛ-2.

Існує взаємозв'язок між обміном цинку та вітаміну А. При гіповітамінозі А висока частота дефіциту цинку, тому їх доцільно вживати в комбінації. Те саме стосується і вітаміну С, його теж бажано приймати з цинком. Велика кількість цинку міститься в м'ясі, печінці, рибі, яйцях. Дефіцит цинку можна передбачити у вегетаріанців.

Однією із особливостей хронічних запальних захворювань верхніх дихальних шляхів є порушення функціонального стану наднирників. Проблема поглиблюється також тим фактом, що глюкокортикоїди є одними із найбільш частих препаратів, які використовуються в лікуванні хворих, що призводить до поглиблення наднирникової недостатності та розвитку ряду ускладнень. Кора наднирників синтезує ряд стероїдних

гормонів, вихідною речовиною для утворення яких є холестерин. Для нормального функціонування кори наднирників важливим є *достатнє забезпечення організму повноцінним білком, холестерином, лецитином, вітамінами А, Е, С, вітамінами групи В, особливо пантотеновою кислотою. Серед гормонів кори наднирників найбільш важливими при запальних захворюваннях є глюкокортикостероїди.* Вони активно впливають на всі метаболічні процеси в організмі. Глюкокортикостероїди в результаті їх здатності підвищувати синтез глюкози в печінці, стимулювати процеси гліюконеогенезу, зменшувати утилізацію глюкози м'язами та виступати антагоністом по відношенню до інсуліну призводять до порушень вуглеводного обміну аж до розвитку цукрового діабету.

Крім цього, глюкокортикостероїди мають виражену протизапальну дію, яка полягає в підвищенні капілярної резистентності, в підсиленні судинно-рухової дії норадреналіну та пригніченні вивільнення гістаміну та серотоніну. Глюкокортикостероїди також пригнічують міграцію та хемотаксис лейкоцитів, інгібують інші аспекти тканинної відповіді на фактори, що викликають запалення. Вони також пригнічують утворення антитіл в плазматичних клітинах, мають протиалергічну дію. Протизапальна дія глюкокортикостероїдів обумовлена їх здатністю пригнічувати синтез фосфоліпази А₂ і цим самим зменшувати доступ арахідонової кислоти для синтезу запальних простагландинів та лейкотрієнів. Слід нагадати, що як запальні, так і протизапальні фактори утворюються із жирних кислот різних класів. Зовнішні впливи, ендogenous фактори, гормони які приймають участь в запальних реакціях не мають прямого впливу, а діють виключно через компоненти клітин.

Глюкокортикостероїди діють на цілий ряд органів та систем в організмі. При надмірному надходженні вони знижують синтез білку в м'язах, викликають катаболізм білків та знижують утилізацію глюкози. Дія глюкокортикостероїдів на імунні органи полягає в тому, що вони викликають інволюцію лімфатичної системи, в результаті чого в крові зменшується вміст лімфоцитів, еозинофільних лейкоцитів, зростають нейтрофіли. Глюкокортикостероїди викликають демінералізацію кісток, викликаючи остеопороз, втрату кальцію з сечею. Вони також пригнічують резорбцію кальцію із кишечника, виступають антагоністом вітаміну Д₃. Надмірне надходження глюкокортикостероїдів може викликати зміни психічного стану пацієнтів, порушення з боку органів травлення – підвищення шлункової секреції, утворення ерозивно-виразкових уражень.

Тривале вживання глюкокортикостероїдів з лікувальною метою з одного боку є виправданим через позитивну дію глюкокортикостероїдів при розвитку алергічних реакцій, з іншого боку, чим довший прийом глюкокортикостероїдів тим більш виражені зміни з боку кори наднирників та нижчий синтез власних гормонів, а також розвиток побічних ефектів.

Метою харчування хворих бронхіальною астмою з синдромом хронічної втоми є забезпечення організму хворих адекватною кількістю енергії, пластичного матеріалу та регуляторних факторів, створення сприятливих нутрієтивних умов для відновлення клітин слизової бронхів, зменшення запальної реакції, нормалізації імунної системи, покращення стану наднирників та попередження негативних впливів медикаментозної терапії.

При призначенні дієти враховуємо наявність алергії чи непереносимості до окремих продуктів, які вилучаємо з раціону. Хворим рекомендуємо вести харчовий щоденник, в який слід записувати не тільки вид продукту, але й його кулінарну обробку та поєднання з іншими продуктами. Раціон слід будувати так, щоб заборона кожного виду продукту була не гіпотетичною, але обґрунтованою. Відомо, що істинна харчова алергія зустрічається не дуже часто. Згідно даних Британської алергологічної асоціації істинна харчова алергія зустрічається в 1,5% населення. Вона як правило розвивається в ранньому дитячому віці, найчастіше на молоко. З віком кількість істинної харчової алергії зменшується до 6% дітей старшого віку, 4% підлітків та 1-2% дорослих. Не обґрунтоване виключення з раціону більшості “підозрілих” продуктів збіднює раціон пацієнтів, підсилює нутрієтивну недостатність. В харчуванні рекомендуємо використовувати натуральні продукти, максимально уникати продуктів невідомого походження та складу, багатих консервантами, барвниками та іншими домішками.

Для енергетичного забезпечення організму хворих призначаємо раціон з енергетичною цінністю, яка відповідає фізіологічним потребам організму. При наявності надмірної маси тіла рекомендуємо зменшення енергетичної цінності раціону на 450—500 ккал, за рахунок легкозасвоюваних вуглеводів та продуктів багатих крохмалем. Легкозасвоювані вуглеводи сприяють затримці рідини та підсилюють набряк. Хворим з бронхіальною астмою з надмірною масою тіла слід категорично рекомендувати поступово зменшити масу тіла. У хворих з надмірною масою тіла як правило має місце порушення серцевої діяльності, слабкість лівого шлуночка, яка може призводити до надмірного підсилення роботи правого шлуночка, підвищення тиску в артеріальному відділі малого кола

кровообігу, що неминуче призведе до пропотівання плазми крові в альвеоли. При дефіциті маси тіла енергетичну цінність раціону помірно збільшуємо за рахунок всіх компонентів раціону – білків, жирів та вуглеводів.

Одним із основних компонентів їжі, який служить будівельним матеріалом для абсолютно всіх клітин організму, є білок. Квота білку в раціоні хворих має складати не менше 1,2 - 1,5 г на 1 кг ідеальної маси тіла, із них 50 - 60 % білок тваринного походження. Особливо важливо забезпечити повноцінним білком дітей та підлітків хворих на бронхіальну астму. Слід позбутися застарілих постулатів про обмеження тваринного білку при бронхіальній астмі. Якщо бронхіальна астма поєднується з інфекційним процесом кількість білку необхідно збільшити. Будь-яка інфекція – це стрес для організму. В стресовій ситуації інтенсивно розпадаються білки слизових, імунних органів, що знижує захисну функцію епітелію та діяльність імунної системи. Збільшення білку повинно проходити за рахунок продуктів з високою біологічною активністю – це продукти тваринного походження – яйця, м'ясо, печінка, риба, сир, молочнокислі продукти. Перераховані продукти багаті більшістю необхідних для організму амінокислот, жирних кислот, вітамінів. З раціону виключаємо тільки ті джерела тваринного білку, які дійсно не переносить хворий. При цьому одночасно збільшуємо квоту іншого білкового продукту, який хворий добре переносить. При непереносимості харчових продуктів слід увагу звернути на стан шлунково-кишкового тракту та провести відповідну корекцію.

При призначенні вуглеводного компоненту раціону перевагу слід віддавати овочам, таким як капуста, перець, морква, гарбуз, томати, фруктам, ягодам, які традиційно вживаються населенням даної території. Слід уникати ранніх овочів та ягід, вирощених в теплицях та з додаванням ростових факторів. Кількість зернових залежить від маси тіла пацієнта. При нормальній та особливо зниженій масі тіла рекомендовані страви із вівсяної, гречаної, пшоняної круп, рису. Кількість виробів із муки помірна, а при підвищеній масі тіла – мінімальна. Кількість цукру не більше 20 г на добу. Хворим рекомендують чай, особливо зелений, відвар шипшини, каву натуральну з молоком або вершками.

Жири займають важливе значення в харчуванні хворих на бронхіальну астму з синдромом хронічної втоми. Вони виступають не тільки як фактори харчування, але як лікувальні компоненти. Слід нагадати, що бронхолегенева система дуже добре адаптована до жиру. Відомо, що після всмоктування із кишечника хіломікрони (жирові крапельки)

через великий розмір не поступають в кров порталної системи, а в складі лімфи через головний лімфатичний проток і в судинну систему малого кола кровообігу. Серед всіх органів нашого організму бронхолегенева система можна сказати купається в крові, багатій хіломікронами. Люди підсвідомо давно помітили цілющий вплив натуральних жирів при легеневих захворюваннях і використовували козяче молоко, кумис, чай з вершковим маслом, бурсуковий жир та інші для лікування хворих.

На даний час вказаний феномен знайшов наукове підтвердження. Жирні кислоти є джерелом важливих регуляторних факторів – простагландинів, які визначають реакцію клітини на зміни навколишнього середовища. Стан клітини та її мембрани, відповідь клітини на сигнали, що поступають, залежить від наявності певного виду жирних кислот. Основними ліпідами клітинних мембран є фосфоліпіди, глікосфінголіпіди й холестерин. Кількість мембранних білків коливається від 6 - 8 до 100. Найбільше білків у плазматичній мембрані - це ферменти, транспортні білки, структурні білки, білки, що визначають гістосумісність, рецептори для різних молекул, інтегральні білки. Кожний тип мембран характеризується своїм набором білків. При підвищенні вмісту холестерину плинність мембран зменшується, і вона стає менш проникливою, при зниженні холестерину - плинність підвищується й мембрана стає більше проникна для молекул. На жирнокислотний склад клітинної мембрани впливає вживання холестерину, фосфоліпідів, жирних кислот класу омега-6 та омега-3. Переважання в раціоні рослинних олій, маргарину, зменшення вживання харчового холестерину, лецитину, холіну може призвести до змін клітинної мембрани, зниженню її стійкості та опірності до пошкоджуючих факторів, підсилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). При ПОЛ в мембранах утвориться велика кількість альдегідів, кетонів, спиртів, більшість із яких токсичні. До продуктів ПОЛ відносять також ізопростани, ізотромбоксани, ізолеїкотриєни - фізіологічно активні продукти арахідонової кислоти, які утворюються під впливом циклооксигеназ і ліпооксигеназ. Особливо небезпечними є довгоживучі ПОЛ - гідроперекиси, альдегіди, епоксиди, ізопростани, які здатні мігрувати всередину клітини й вступати у взаємодію з азотистими основами ДНК, ферментами її реплікації й репарації. При цьому можливий також розрив нитки спіралі ДНК і загибель клітини.

Виходячи із важливості жиру для епітелію бронхів кількість жиру в раціоні хворих не слід обмежувати, при нормальній та зниженій масі тіла квоту жиру слід збільшити до 1,5 - 1,8 г на 1 кг ідеальної маси тіла, а при

підвищеній масі тіла помірно зменшити, проте у всіх випадках слід збільшити квоту лецитину та відкорегувати співвідношення між жирними кислотами омега-6 та омега-3, яке має складати 1:4. Відомо, що омега-6 жирні кислоти служать джерелом для синтезу запальних простагландинів. Необхідно знати, що сучасні продукти харчування містять багато прихованих омега-6 жирних кислот – це різні легкі масла, маргарин, жири, які використовують в кулінарній промисловості, навіть вершкове масло 72,5% жирності має значну домішку рослинних олій. При призначенні дієти пацієнтам слід про це повідомити. В якості жиру краще використовувати сметану, вершки, а також жир, який міститься в м'ясі, рибі. Необхідно збільшити вживання продуктів багатих омега-3 жирними кислотами – це риб'ячий жир, лляна олія, масло зерен чорної смородини (найкраще джерело ейкозаноїдів), скумбрія, лосось та інші. Омега-3 жирні кислоти є джерелом простагландинів з протизапальною та розслаблюючою дією.

Їжа сучасної людини перевантажена поліненасиченими жирними кислотами, перш за все класу омега-6. Так, за останні роки в раціоні українців зменшилось вживання багатьох харчових продуктів, в тому числі джерел лецитину (яйця, молочні продукти), холестерину (яйця, м'ясо), омега-3 жирних кислот (риба), а зросло вживання олій на 35%. Враховуючи, харчові тенденції населення хворим з бронхіальною астмою з синдромом хронічної втоми слід проводити корекцію харчування за рахунок рекомендацій зменшити вживання рослинних олій до 1-2 столових ложок на день, виключити маргарин та легкі масла, додатково приймати лецитин, риб'ячий жир, а також не захоплюватись низькожировими продуктами, вживати молочні продукти звичайної жирності, а також вершки.

Харчування хворих з бронхіальною астмою з синдромом хронічної втоми має бути збагачене вітамінами та мінералами, особливо вітаміном А, Е, С бажано естерифікована форма, вітаміном В12, ніотиновою кислотою, вітаміном В6, цинком, селеном, а також молібденом. На основі багатьох досліджень встановлено, що вітамін В12 має властивості полегшувати астматичне дихання, хоча механізм дії цього вітаміну на даний процес до кінця не розкритий. Подібна дія виявлена у вітаміну В6. Виявлено, що у хворих, які страждають підвищеною алергічною чутливістю до сульфітів (знаходяться у вині та яйцях) має місце дефіцит молібдену. В цих випадках рекомендований прийом молібдену в дозі 250 мкг 2 рази на тиждень, поступово дозу слід збільшити до 500 мкг, а потім до 759 мкг 2 рази на тиждень. У випадках покращення стану дозу знову

слід зменшити і залишити по 250 мкг 1 раз на тиждень. Одним із мінералів, який корегує функцію бронхів є магній. Його можна приймати окремо по 500 мг на добу, або в комбінації з кальцієм. Відомо, що кальцій зменшує запальні та алергічні реакції.

Харчування хворих повинно містити достатню кількість холестерину та лецитину. Ідеальним продуктом для даних хворих є яєчний жовток, бажано від курей, яких тримають в домашніх умовах. Яєчні жовтки таких курей багаті на холестерин, лецитин, вітамін А та інші компоненти необхідні для відновлення кори наднирників та синтезу глюкокортико-стероїдів. Крім цього, яєчний жовток прекрасне джерело для вітаміну ДЗ, який необхідний для профілактики остеопорозу. Кількість яєчних жовтків для хворих аутоімунним гепатитом необмежена. Важливим є правильна кулінарна обробка. Найкращим є сирий жовток, який можна використовувати для приготування яєчно-молочного коктейлю, гоголя-моголя та інших страв.

У хворих бронхіальною астмою з синдромом хронічної втоми при проведенні глюкокортикостероїдної терапії порушується водно-сольовий обмін, спостерігається затримка води в організмі, підсилюється виведення калію із сечею. Для поповнення калієвого балансу рекомендуємо овочеві соки, особливо картопляний, картоплю запечену в шкірці. Для приготування страв можна використовувати концентрований відвар овочів, багатих калієм. Для цього картоплю, капусту, корінь петрушки, селери, моркву, перець та інші овочі, подрібнені заливають холодною водою, варять 20-30 хвилин, потім настоюють та проціджують. Отриманий відвар додають при приготуванні супів, а також соусів.

Для відновлення кори наднирників хворим необхідно додатково призначати лецитин, S-адеметіонін, вітаміни А, Е, каротиноїди, вітамін С (краще L-форму з біофлавоноїдами), вітаміни групи В та пантотенову кислоту в дозі 50 мг на добу, омега-3 жирні кислоти. Якщо недоступні естерифіковані форми вітаміну С, то аскорбінову кислоту необхідно приймати невеликими дозами на протязі всього дня. Тоді найкраще аскорбінову кислоту додавати до напоїв – соків, компоту та інших і вживати збагачені напої на протязі дня. Вітамін С без біофлавоноїдів може виявляти проантиоксидантні властивості, тому доцільно вживати рослинні гепатопротектори, які багаті біофлавоноїдами та попереджують негативну дію аскорбінової кислоти.

Для попередження остеопорозу рекомендований прийом вітаміну Д3 в невеликих дозах, особливо в зимовий період. Влітку коли пацієнт має можливість перебування на свіжому повітрі від додаткових прийомів вітаміну Д3 можна відмовитись. Відомо, що гіпервітамінози вітаміну А та Д3 мають негативні впливи, тому доза цих вітамінів повинна бути невеликою та не перебільшувати 3000 мг або 1,5 мг чистого ретінолу на протязі 3 тижнів. У випадках гіпервітамінозу А дозу можна збільшити до 5000 МО на добу. Більш безпечно призначати каротиноїди – бета - каротин, лікопен та інші. Добрим джерелом каротиноїдів є апельсиновий гарбуз та червона морква (12 та 9 мг на 100 г), готувати їх необхідно із маслом, сметаною, вершками.

Доза вітаміну Д3 може складати від 150 МО до 1000 МО в залежності від вираженості остеопорозу. Високі дози вітаміну Д3 слід призначати тільки взимку на протязі 2-3 місяців, найбільш оптимальним є доза в цей період 400 – 450 МО; в період пізньої осені та ранньої весни дозу необхідно зменшити, а в літні місяці – можна відмовитись від додаткового прийому вітаміну Д3. Більші дози вітаміну Д3 потребують пацієнти, яким призначають глюкокортикостероїди у високих дозах. Продуктами, які багаті на вітамін Д є печінка тунця, тріски, палтуса, кита, а також оселедець, лосось, сардини, молоко, вершкове масло. Одним із ідеальних харчових джерел вітаміну Д3 є яєчні жовтки домашніх курей, крім цього на відміну від продуктів моря вони є більш доступним продуктом харчування.

Для попередження та лікування остеопорозу рекомендовано призначення препаратів кальцію (краще збалансовані по вмісту всіх компонентів – особливо магнію, вітаміну С, амінокислоти лізину). Магній є важливим компонентом кісткової тканини, біля 50% магнію в організмі локалізовано в кістках, хрящах, емалі зубів. Важливим є достатня кількість вітаміну С. Вітамін С є необхідним для утворення колагену, обміну таких важливих для кісток амінокислот як пролін. Пролін утворюється із амінокислоти лізин тільки в присутності вітаміну С.

З метою зменшення циркулюючих імунних комплексів та аутоімунної агресії рекомендовано проводити ентеральну детоксикацію організму харчовими продуктами. Для цього рекомендуємо вживання продуктів багатих пектином (овочеві пюре – пюре із гарбуза та моркви, гарбуза, моркви та яблука, запечений гарбуз, запечені буряки, соки із м'якоттю), березовий сік, морквяно-яблучний сік, сік огірковий та інші овочеві та

фруктово-овочеві соки. Важливим для хворих на бронхіальну астму є нормалізація функціонального стану кишечника та кишкового мікробіоценозу. Відомо, що все живе потребує харчування. Від того, яким буде вміст кишечника така мікрофлора буде переважати. Для живлення біфідумбактерій та молочнокислих паличок важливими компонентами є фруктоолігосахариди, якими багаті деякі овочі – це гарбуз, морква, буряк, єрусалимський артишок, цибуля та інші. Крім позитивного впливу на кишкову мікрофлору харчові волокна, особливо пектини, які дуже добре перетравлюються кишковою мікрофлорою з утворенням коротколанцюгових жирних кислот – ацетату, бутирату, пропіонату. Крім цього пектини збільшують в кишечнику вміст пропіонових бактерій, які в найбільшій кількості продукують коротколанцюгові жирні кислоти. Коротколанцюгові жирні кислоти служать джерелом для енергії колоноцитів, покращують стан слизової кишечника. Відомо, що кишечник є важливим імунним органом. Нормалізація стану кишечника зменшує явища інтоксикації та схильність до алергії.

Враховуючи, що рекомендацій по харчуванню хворий має дотримуватись на протязі всього життя, набір продуктів та спосіб кулінарного приготування не повинен значно обмежувати хворого у виборі страв. Протирання, подрібнення, яке традиційно рекомендують в дієтичному харчуванні, стосується тих випадків, коли хворий має супутню патологію органів травлення, яка перебігає з больовим та вираженим диспепсичним синдромом та призначається тільки на період загострення. Не слід забороняти пацієнтам вживати каву, якщо немає інших протипоказань. Кава містить хрологенову кислоту, яка має виражені антиоксидантні властивості. Крім цього кофеїн, який має такий же механізм дії як теофілін (теофілін особлива форма кофеїну) має бронхорозширюючі властивості. Каву не рекомендують одночасно вживати із теофіліном, так як це може викликати передозування кофеїном. Хворим показаний міцний чай, кофеїн якого є родичем теоброміну – речовини, яка розширює бронхи. Крім цього чай містить велику кількість поліфенолів та має антиоксидантні властивості, а звичка щодня вживати вказані напої забезпечує організм необхідними антиоксидантами.

Таким чином, повноцінне, збалансоване та багате всіма необхідними компонентами харчування має різноманітні позитивні впливи на всі ланки патогенезу бронхіальної астми, а враховуючи тривалість дії, безпечність застосування дієта має бути основою терапії кожного хворого на бронхіальну астму з синдромом хронічної втоми.

Словник імунологічних термінів

Авідність (функціональний афінітет) — сумарна сила, з якою зв'язуються між собою молекули антигену й антитіла; при цьому враховується валентність взаємовідношень. Авідність залежить як від афінності, так і від кількості активних центрів на молекулу антитіла.

Ад'ювант — будь-яка речовина, що неспецифічно посилює імунну відповідь на конкретний антиген.

Алерген — антиген, який спричинює розвиток алергії.

Алергія — підвищення чутливості імунної системи організму до алергену (антигену) у разі повторного з ним контакту, що клінічно проявляється ушкодженням тканин організму.

Алогенний — термін, що позначає генетичні відмінності між індивідуумами одного виду.

Алотрансплантат — тканинний або органний трансплантат, отриманий від особи того самого виду.

Алотрансплантація — пересадження органів і тканин у межах одного виду.

Альтернативний шлях активації системи комплементу вирізняється тим, що активація системи комплементу починається з С3. Для активації за альтернативним шляхом не потрібна наявність в сироватці крові ЦІК. Активатором альтернативного шляху системи комплементу, як правило, є мікробні полісахариди.

Анафілотоксини — субстанції, як правило, С3А і С5А, здатні прямо активувати дегрануляцію тканинних базофілів (лаброцитів).

Анергія — потенційно зворотна, специфічна імунологічна толерантність, за якої лімфоцити стають функціонально неспроможними відносно певного антигену.

Антиген — будь-яка молекула, що може бути розпізнана антитілами або антигенрозпізнавальним Т-клітинним рецептором; буває як екзогенного, так і ендогенного походження.

Антигенпрезентувальна клітина (АПК) — клітина, здатна презентувати процесований антигенний пептид разом із молекулами МНС класу II для розпізнавання Т-клітинним антигенрозпізнавальним рецептором на Т-лімфоцитах-хелперах (CD4⁺-клітини). До цієї категорії клітин відносять макрофаги-моноцити, В-лімфоцити і дендритні клітини. Однак більшість ядерних клітин організму має на своїй поверхні антигени МНС класу I, які також здатні представляти антиген у вигляді пептиду.

Цей пептид, як відомо, розпізнається Т-лімфоцитами-кілерами (CD8+-клітини). Так само розпізнаються й вірусінфіковані клітини.

Антисироватка — сироватка, що містить антитіла.

Антитіло — імуноглобулін (розчинний білок), продукується плазматичними клітинами і здатний специфічно зв'язуватися з антигеном.

Апоптоз — одна з форм програмованої клітинної смерті, що характеризується ушкодженням ДНК під впливом ендонуклеази. Утворені в результаті апоптотичні тільця піддаються фагоцитозу. На відміну від некрозу, апоптоз — фізіологічний механізм смерті клітини, що завершила свою програму життя. Апоптотична загибель клітин не супроводжується запаленням.

Аутоантитіла — антитіла, що реагують з антигенами власного організму.

Аутоімунне захворювання — наслідок того, що імунна система "помилково" атакує тканини власного організму.

Аутологічний — стосується даного конкретного індивідуума, наприклад, аутологічний трансплантат.

Афінітет — поняття, яке характеризує ступінь відповідності, що визначає силу (міцність) зв'язку між антигеном і антитілом, рецептором і лігандом.

Базофіл — один із різновидів лейкоцитів периферійної крові, що відрізняється вмістом значної кількості лізосом і гранул (секреторних пухирців). На поверхні базофілу є рецептор до Fc-фрагмента IgE. Після зв'язування IgE, розташованого на поверхні базофілу, зі специфічним алергеном відбувається реакція дегрануляції з вивільненням значної кількості біологічно активних компонентів із гранул базофілу. До них належать насамперед гістамін, простагландини й лейкотрієни.

Білки теплового шоку (heat shock protein) — білкові молекули, що з'являються на поверхні клітин під час екстремальних змін навколишнього середовища (підвищення температури повітря, зміна рН, осмотичного тиску тощо). Одержали назву стресових білків.

Великі гранулярні лімфоцити містять у своїй цитоплазмі гранули і функціонують як ПК- і К-клітини. Активовані CD8+-цитотоксичні лімфоцити також мають морфологічну картину великих гранулярних лімфоцитів.

В-Лімфоцити — одна з популяцій лімфоцитних клітин, що беруть безпосередню участь у специфічних імунних захисних реакціях організму. Дозрівання В-лімфоцитів відбувається в кістковому мозку. На поверхні В-лімфоцитів є В-клітинний антигенрозпізнавальний рецептор — молекула мономерного мембранного IgM. Після контакту з антигеном

В-лімфоцити перетворюються на плазматичні клітини, які починають продукувати специфічні імуноглобуліни — антитіла.

Відзначення — процес, протягом якого настає первинна сенсibiliзація до конкретного антигену.

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) — вірус, що спричинює синдром набутого імунодефіциту (СНІД). Уражує переважно Т-лімфоцити-хелпери.

Вторинні месенджери — внутрішньоклітинні сигнальні медіатори, активація яких призводить до зміни функціонування інших клітинних білків, що реалізується у вигляді активації клітини.

Вторинний імунодефіцит — клініко-імунологічний синдром, що розвивається на тлі раніше нормально функціуючої імунної системи; характеризується стійким зниженням кількісних і функціональних показників специфічних і (або) неспецифічних факторів імунітету і є фактором ризику хронічних інфекційних запальних захворювань, аутоімунної патології, алергійних захворювань і пухлин.

Гаптен — молекула з низькою молекулярною масою, яка може бути розпізнана антитілами, але не є імуногенною доти, доки не буде кон'югована з молекулою носія. Молекула носія разом із гаптеном утворює загальний епітоп, повний антиген, що розпізнається Т-лімфоцитами-хелперами, і це призводить до "увімкнення" імунної відповіді.

Ген — одиниця генетичного матеріалу (ДНК), що посідає певне місце в хромосомі й містить інформацію, яку клітина використовує для виконання її специфічної функції (наприклад, для продукції певного білка).

Гермінативний (зародковий) центр — дискретні ділянки в межах лімфатичних вузлів і селезінки, де відбувається індуковане антигеном дозрівання В-клітин і накопичення В-клітин пам'яті.

Гідроксильний радикал — токсична форма кисню (ОН⁻), що продукується фагоцитами.

Гіперчутливість — імунна відповідь, внаслідок якої ушкоджуються органи або тканини. Зумовлена підвищенням реактивності організму внаслідок попередньої сенсibiliзації. Розрізняють гіперчутливість негайного й уповільненого типів. За класифікацією Джелла і Кумбса виділяють чотири типи реакції гіперчутливості.

Гіперчутливість уповільненого типу — імунна реакція, що розвивається через 48-72 год. після контакту з антигеном і опосередковується вивільненням цитокінів із сенсibiliзованих Т-лімфоцитів із наступним залученням до вогнища запальних клітин.

Гістамін - азоактивний амін, що вивільнюється з гранул базофілів периферійної крові й тканинних базофілів (гладком'язкових клітин). Один з основних компонентів, які беруть участь у алергійних реакцій негайного типу.

Гістосумісність — сумісність за антигенами ГКГ, так звана тканинна сумісність; означає здатність реципієнта сприйняти трансплантат від донора. У разі визначення гістосумісності між донором і реципієнтом виявляють їхні фенотипи за антигенами локусів A, B, C, DR, DP і DQ. Для цього останнім часом застосовують як серологічне типування, так і ДНК-типування за допомогою ПЛР.

Головний комплекс гістосумісності (ГКГ; major histocompatibility complex — МНС) — генний комплекс, розташований на короткому плечі 6-ї хромосоми, що кодує молекули білків, частина з яких бере участь у презентації антигенів під час імунного розпізнавання. Крім загальної - МНС прийнято також назву HLA (human leukocyte antigens). Білки, що кодуються генами ГКГ є маркерами "свого" (self) для імунної системи. За допомогою цих білків ГКГ імунна система відрізняє "своє" (self) від "чужого" (non-self). Розрізняють три класи молекул гістосумісності. Молекули МНС класу I присутні на всіх ядерних клітинах організму й кодуються у людини переважно локусами A, B й C. Клас I антигенів гістосумісності бере участь у презентації антигену для попередників Т-лімфоцитів-кілерів/супресорів (CD8+-клітин). Молекули МНС класу II експресуються на АПК — макрофагах, В-лімфоцитах і дендритних клітинах і кодуються в людини локусами DR, DQ і DP. Клас II антигенів гістосумісності залучений до презентації антигенів для Т-лімфоцитів-хелперів (CD4+-клітини).

Гранулема — тканинний вузлик, що містить проліферувальні лімфоцити, фібробласти, а також гігантські й епітеліоїдні клітини. Два останніх представники клітин належать до активованих макрофагів, що формуються внаслідок запалення у відповідь на хронічну інфекцію або персистенцію антигену в тканинах.

Гранулоцити — лімфоїдні клітини, що містять цитоплазматичні гранули. Розрізняють три види гранулоцитів — нейтрофіли, еозинофіли і базофіли.

Гуморальний імунітет (гуморальна ланка імунітету) — захисні імунні реакції, виконувані за участю імуноглобулінів (антитіл), що продукуються В-лімфоцитами. У деяких ситуаціях ця ланка імунітету є переважною, наприклад при антибактеріальній імунній відповіді.

Дендритні клітини. Розрізняють фолікулярні та інтердигітальні дендритні клітини. Перші виявляють у В-зонах лімфатичних вузлів і селезінки, вони мають на своїй поверхні рецептор до Fc-фрагмента імуноглобулінів, але позбавлені антигенів МНС класу II, вони презентують антиген В-лімфоцитам. Інтердигітальні дендритні клітини містяться в Т-клітинних ділянках лімфатичних вузлів і селезінки, мають на своїй поверхні антигени МНС класу II, але не містять рецептори до Fc-фрагмента, беруть участь у презентації антигену для Т-лімфоцитів.

Диференціація Т- і В-клітин антигензалежна — процес перетворення зрілих, у стадії спокою Т- і В-лімфоцитів під впливом антигену на ефекторні клітини для Т-лімфоцитів — Т-хелпери-індуктори і Т-кілери, для В-лімфоцитів — плазматичні клітини.

Диференціація Т- і В-клітин антигеннезалежна — процес розвитку зі стовбурової клітини зрілого, в стадії спокою Т- або В-лімфоцита, готового до зустрічі з антигеном. Процес антигеннезалежної диференціації Т-лімфоцитів відбувається в тимусі, а В-лімфоцитів — у кістковому мозку.

Диференційний антиген — молекула на поверхні клітини, яка експресується на певних стадіях розвитку даної клітини.

Екзотоксин — патогенний білок, секретується бактеріальною клітиною.

Ендосоми — внутрішньоклітинні везикули (пухирці), за допомогою яких ендоцитований (поглинений) матеріал транспортується до лізосомів.

Ендотоксин — ліпополісахарид, компонент клітинної стінки деяких видів грамнегативних бактерій, має імуностимулювальні властивості.

Ендоцитоз — поглинання клітиною чужорідного матеріалу шляхом інвагінації плазматичної мембрани, що призводить до розвитку внутрішньоклітинного пухирця з уведенням в нього поглиненим чужорідним матеріалом. У процесах ендоцитозу бере участь рецептор до Fc-фрагмента IgG.

Еозинофіли — клас гранулоцитів, що містять гранули, заповнені хімічними речовинами, здатними ушкоджувати паразитів, а також ферментами, що спричиняють розвиток запальних реакцій. Однією з речовин, здатних ушкоджувати паразитів, є катіонні білки.

Епітоп — ділянка антигену (антигенна детермінанта), яка розпізнається антигенрозпізнавальним рецептором із наступним розвитком специфічної імунної відповіді.

Епштейна-Бар вірус (EBV) — збудник інфекційного мононуклеозу й лімфоми Беркітта. Уражує В-лімфоцити.

Загрудинна залоза (тимус) — первинний (центральный) лімфоїдний орган, у якому відбувається антигеннезалежна диференціація (дозрівання)

Т-лімфоцитів. Має здатність продукувати гормони, наприклад тимозини, що беруть участь у регуляції функцій імунної системи.

Ідіотип — ділянка амінокислотних послідовностей у межах варіабельного регіону антитіл або Т-клітинного розпізнавального рецептора, що є для них специфічним і здатний спричинювати продукцію антиідіотипових антитіл.

Інтерлейкіни (ІЛ) — молекули, що входять до складу цитокінів, які продукуються клітинами імунної системи. Необхідні для кооперації клітин імунної системи в реалізації етапів імунної відповіді, найважливішими з яких є наступні.

Імунний комплекс — антиген, зв'язаний з антитілом. Утворення імунного комплексу — один з етапів нормальної імунної відповіді. Імунні комплекси, що утворилися, можуть містити компоненти комплементу.

Імунна відповідь — реакція імунної системи організму на чужорідні субстанції або, іншими словами, на речовини, що несуть ознаки генетично чужорідної інформації.

Імуноген — будь-яка субстанція, що зумовлює імунну відповідь. Варто враховувати, що всі імуногени є антигенами, але не всі антигени мають властивості імуногенів (див. Гаптен).

Імунокомпетентність — здатність організму розвивати імунну відповідь.

Імунопатологія — патологічні процеси і захворювання, у патогенезі яких беруть участь імунні механізми. Алергійні захворювання — частина імунопатології.

Імуносупресія — пригнічення імунної відповіді, наприклад, за допомогою медикаментозних засобів, що запобігають трансплантаційній реакції відторгнення.

Інтерферон — група цитокінів, що підвищують резистентність клітин до вірусної інфекції, чинять антипроліферативний вплив, а також здатні регулювати імунну відповідь. Розрізняють три види інтерферонів: α — продукується лейкоцитами, β — фібробластами і γ — Th1.

Класичний шлях активації системи комплементу — механізм активації комплементу, який характеризується: необхідністю наявності для його запуску ЦІК, до складу яких входять насамперед IgG і IgM; початком процесу активації з перших (ранніх) компонентів комплементу — C1, C2 і C4.

Клітинний імунітет (клітинно-опосередкований імунітет) — захисні реакції організму, основну роль у реалізації яких здійснюють Т-лімфоцити. До таких реакцій належать насамперед реакції трансплан-

таційного імунітету, протипухлинного імунітету, захист від уражених вірусом клітин і участь в аутоімунних реакціях.

Клінічна імунологія — клінічна й лабораторна дисципліна, що займається обстеженням, діагностикою і лікуванням хворих із патологічними процесами, які розвиваються внаслідок порушення імунних механізмів, а також тими випадками, коли імунологічні маніпуляції є важливою частиною терапії і (або) профілактики.

Клітини пам'яті — клони Т- і В-клітин, що утворилися в період первинної імунної відповіді, здатні розпізнавати антиген, який спричинив їх утворення, і реагувати на нього за типом вторинної імунної відповіді.

Клон — ідентичні клітини, що утворюються з однієї й тієї самої клітини-попередника.

Клональна делеція — процес, під час якого внаслідок контакту аутологічного антигену з лімфоцитом на ранній стадії його дозрівання відбувається руйнування такого лімфоцита шляхом апоптозу. Клональна делеція є одним із механізмів індукції толерантності в організмі.

Клональна селекція — добір під впливом антигену лімфоцитів, що несуть специфічний рецептор до даного антигену. Після селекції й активації такі лімфоцити проліферують і утворюють клон специфічних клітин.

Клонально-селекційна теорія — теорія формування імунної відповіді, згідно з якою під впливом антигену відбувається добір (селекція) лімфоцитів, що мають на своїй поверхні специфічний антигенрозпізнавальний рецептор, із наступним формуванням з них клону імунокомпетентних клітин, які реагують специфічно.

Колонієстимулювальні фактори — фактори, що забезпечують проліферацію гемопоетичних клітин.

Комплементу система — група сироваткових білків, які в процесі їхньої активації перетворюються на ефекторні молекули, що призводить до розвитку запалення (C3 α , C4 α , C5 α), фагоцитозу (C3 β) і руйнування клітин (C6-9). Таким чином, білки комплементу беруть участь у розвитку запальних реакцій, реакцій опсонізації та лізису клітинних мембран.

Конкуренція антигенів — процес, який характеризується тим, що під час введення суміші антигенів продукція антитіл до одного або декількох антигенів, які входять до її складу, знижена порівняно з тим рівнем антитіл, що продукується в разі роздільного введення цих самих антигенів.

Костимуляція — додаткова стимуляція лімфоїдних клітин на момент розпізнавання антигену. Наприклад, макрофаг дає костимуляційний сигнал Т-хелперу, а Т-хелпер — В-лімфоциту. За відсутності такого сигналу настає анергія клітини або розвивається апоптоз.

Ксеногенний — термін, що позначає генетичні відмінності між видами.

Ксенотрансплантат — органний або тканинний трансплантат, отриманий від особини іншого виду.

Купферівські клітини — фіксовані (резистентні) тканинні макрофаги печінки.

Лангерганса клітини — антигенпредставлені дендритні клітини шкіри.

Лейкотрієни — продукти метаболізму арахідонової кислоти, що посилюють запальний процес, хемотаксис і підвищують судинну проникність. Продукуються базофілами, у тому числі й тканинними, і макрофагами.

Ліганд (контррецептор) — загальний термін на позначення молекул, які розпізнають і специфічно зв'язуються з такими структурами, як рецептор.

Лізосоми — цитоплазматичні гранули, що містять гідролітичні ферменти, за допомогою яких антигенний матеріал піддається процесингу (перетравлюванню).

Лізоцим — антибактеріальний фермент, присутній у гранулах фагоцитуючих клітин, у слюзовій рідині й слині, що розщеплює пептидоглікани мембрани бактеріальної клітини.

Лімфоїдна тканина, асоційована з кишечником (GALT), охоплює ізольовані солітарні фолікули (пейєрові бляшки), червоподібний відросток і лімфоїдні вузлики в підслизовому прошарку.

Лімфоїдні органи (центральні) — органи, в яких відбувається розвиток імунокомпетентних лімфоцитів. До них належать загруднинна залоза і кістковий мозок.

Лімфокіни — цитокіни, які продукують лімфоцити.

Ліпополісахарид — ендотоксин, що одержували із грамнегативних бактеріальних клітин, справляє запальний мітогенний вплив на лімфоїдні клітини.

Макрофаг — фагоцитуюча клітина, яка виходить з моноцита периферійної крові.

Мембраноатакуючий комплекс (МАК) — комплекс пізніх компонентів комплементу C5 β -C9, здатний утворювати пори в мембрані клітин-мішеней, що зрештою призводить до лізису клітин.

Мімікрія (подоба) — одна з багатьох причин розвитку аутоімунних процесів. Доведено, що деякі інфекційні збудники мають структури (епітопи), подібні до антигенних детермінант тканин організму хазяїна. Утворювані після імунної відповіді антитіла й цитотоксичні Т-лімфоцити за рахунок перехресних реакцій можуть ушкоджувати власні тканини.

Мітоген лаконосу — білок рослинного походження, що є В-клітинним мітогеном. Проліферація В-клітин під впливом мітогену лаконосу залежить від Т-лімфоцитів.

Мітоген — субстанція, що спричинює неспецифічну проліферацію лімфоцитів, наприклад фітогемаглютинін, мітоген лаконосу.

Молекули адгезії (адгезивні молекули) — білкові молекули, що експресуються на поверхні клітин крові і зокрема клітин імунної системи, а також на поверхні ендотеліальних і епітеліальних клітин, і допомагають клітинам запалення здійснювати кооперацію між собою і міграцію у вогнище запалення. Наприклад, селектини, інтегрини.

Моноклональні антитіла — антитіла, які продукує єдиний В-клітин-ний клон, що отримав назву гібридома. Належать до одного класу імуноглобулінів і мають єдину антигензв'язувальну специфічність.

Мононуклеарних фагоцитів система — система, до якої належать моноцити крові й тканинні макрофаги.

Моноцити — мононуклеарні фагоцити, що містяться в периферійній крові і є попередниками тканинних макрофагів.

Мукозоасоційована лімфоїдна тканина (лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками) — лімфоїдна тканина, присутня в слизовій оболонці дихальних і сечовивідних шляхів, травного тракту.

Набутий (адаптивний) імунітет — імунна відповідь, основну роль у здійсненні якої відіграють лімфоцити; характеризується антигенною специфічністю й пам'яттю.

Нейтрофіли — основна частина циркулюючих, фагоцитуючих поліморфно-нуклеарних гранулоцитів, які першими потрапляють у тканини на момент розвитку запальної відповіді. Крім того, мають антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність.

Опсонізація — покриття антигену опсоніном для посилення фагоцитозу.

Опсонін — субстанція, що посилює фагоцитоз, насамперед імуноглобулінів, активований C3 β -компонент комплементу.

Пам'ять імунологічна — характеристика специфічної імунної відповіді, яка полягає в тому, що повторне потрапляння в організм специфічного антигену індукує розвиток імунної відповіді за вторинним типом, що характеризується швидшою й у вищих титрах, ніж на момент первинної імунної відповіді, появою антитіл, а також Т-лімфоцитів-кілерів.

Пейєрові пляшки — елементи лімфоїдної тканини, асоційованої з кишечником у вигляді окремих лімфоїдних вузликів, розташованих головним чином у тонкій кишці.

Первинна імунна відповідь — порівняно слабка імунна відповідь, що розвивається під час першого контакту Th0 із конкретним антигеном.

Первинний імунodefіцит — порушення функції імунної системи, зумовлене генетичними дефектами в різних ланках імунітету. Розрізняють п'ять великих груп первинних імунodefіцитів, зумовлених порушеннями: у Т-системі; у В-системі; комбінованими (порушення в Т- і В-системі); у системі фагоцитів; у системі комплементу.

Переключення класу імуноглобулінів — генетично зумовлена здатність В-лімфоцитів переключати продукцію імуноглобулінів з одного класу на інший, наприклад, продукцію IgM на продукцію IgG. Специфічність імуноглобулінів у цьому разі не змінюється.

Перфорин — молекула, яку продукують гранули цитотоксичних Т-лімфоцитів; подібно до С9-компонента комплементу формує пори в мембрані клітин-мішеней, призводячи до їх руйнування.

Плазматична клітина — кінцевий етап антигенної диференціації В-лімфоцитів, активно секретує велику кількість антитіл.

Плейотропний ефект — здатність речовини впливати на різні клітини, спричинюючи різноманітні ефекти.

Презентація антигенна — процес, під час якого певні АПК в організмі експресують антиген на своїй клітинній поверхні у формі, яку здатні розпізнати лімфоцити.

Природжений імунітет (неспецифічні фактори імунітету, природна резистентність) — сукупність захисних механізмів організму, що реалізуються без участі лімфоцитів.

Природні антитіла — сукупність молекул мономерного IgM, які злучилися з поверхні зрілих у стані спокою В-лімфоцитів. Мають полівалентну специфічність. Це один із гуморальних факторів природної резистентності організму.

Простагландини — жирні кислоти, що утворюються з арахідонової кислоти, здатні посилювати проникність стінок судин і спричинювати гарячку, можуть як стимулювати, так і інгібувати імунну відповідь.

Процесинг (перетравлювання) антигену — дія, унаслідок якої клітина "доводить" велику молекулу білкового антигену до форми пептиду, що нараховує декілька амінокислотних послідовностей. Внутрішньоклітинні цитозольні білки перетравлюються (процесуються) під впливом протеосомних ферментів і потім завантажуються в пептидзв'язувальні локуси антигенів МНС класу І; так само процесуються й вірусні білки. Вони подаються на поверхню клітини разом з МНС класу І для презентації Т-лімфоцитам-кілерам/супресорам (CD8+). Чужорідний екзогенний матеріал, що потрапляє в клітину, піддається процесуванню

(перетравлюванню) в ендосомній частині клітини під впливом лізосомних ферментів. Після процесування пептид завантажується в пептидзв'язувальний локус антигенів МНС класу II і потім подається на поверхню для розпізнавання Т-лімфоцитами-хелперами (CD4+-клітини).

Пухлиноембріональні антигени — антигени, що експресуються в нормі на певних етапах розвитку ембріона. Однак у разі досягнення ембріоном відповідного етапу диференціації вони припиняють експресуватись і знову можуть з'явитися в дорослих у період розвитку пухлин. Прикладом таких пухлиноембріональних антигенів є α -фетопротейн.

Пухлинонекротизувальний фактор (ПНФ- α і ПНФ- β) — два родинних цитокіни, що продукуються моноцитами-макрофагами й здатні справляти цитотоксичний вплив на пухлинні клітини і плеїотропний імунорегуляторний та прозапальний ефект. Продукуються також Т-лімфоцитами.

Ревматоїдний фактор (РФ) — аутоантитіла М-, G- і А-класів до Fc-фрагмента IgG.

Респіраторний вибух — посилення метаболізму кисню, що спостерігається у фагоцитуючих клітинах після їхньої активації. Про ступінь кисневого вибуху (отже, про кисневий метаболізм фагоцитуючих клітин) можна судити за так званим НСТ-тестом.

Рецептор — молекула на поверхні клітини, яка має здатність зв'язувати специфічні білки або пептиди.

Розетка. Частинки або клітини, що прикріплюються до поверхні лімфоцита й утворюють разом із ним фігуру, подібну до розетки, наприклад, еритроцити барана навколо людських Т-лімфоцитів. Ця реакція є підґрунтям так званої реакції розеткоутворення для визначення кількості Т-лімфоцитів. Заснована на тому, що на поверхні Т-лімфоцитів є рецептори до еритроцитів барана.

CD-Антиген — кластер диференціації (cluster of differentiation), позначає молекули, наявні на поверхні клітин, що можуть бути ідентифіковані за допомогою моноклональних антитіл. Наприклад, лімфоцит - CD2.

CD3 — комплекс, необхідний для передавання (трансдукції) сигналу в ядро Т-клітини після зв'язування з антигеном, маркер Т-лімфоцитів.

CD4 — глікопротеїн, наявний на поверхні Т-лімфоцитів-хелперів, що розпізнає молекули МНС класу II на АПК.

CD8 — глікопротеїн, наявний на поверхні цитотоксичних Т-лімфоцитів, розпізнає молекули МНС класу I на клітинах-мішенях.

Секреторний імуноглобулін — імуноглобулін, що має у своєму складі секреторний компонент, виявляється в різних секретах організму, є основним захисним фактором місцевого імунітету. Розрізняють секреторні IgA й IgM.

Сингенний. Термін позначає генетичну ідентичність. Для тварин, наприклад, генетично ідентичними є "чисті" лінії мишей, для людини — однояйцеві близнюки.

Синглетний кисень — токсична форма кисню, продукується фагоцитами.

Стовбурова гемопоетична клітина — клітина, яка є родоначальником усіх клітин крові, міститься в кістковому мозку.

Т-Залежний антиген — антиген, що вимагає участі Т-лімфоцитів-хелперів під час розвитку продукції антитіл на цей антиген.

Т-Незалежний антиген — антиген, здатний зумовлювати продукцію антитіл за відсутності Т-лімфоцитів-хелперів.

Тимоцити — стовбурові клітини, що розвиваються в загрудинній залозі, є попередниками Т-лімфоцитів.

Т-Лімфоцити — одна з основних популяцій лімфоцитів, що розвивається в загрудинній залозі, секретує лімфокіни і бере участь у регуляції імунної відповіді, а також у специфічних імунних захисних реакціях.

Т-Лімфоцит цитотоксичний — Т-лімфоцит-кілер, звичайно CD8+-клітина, що здатна руйнувати клітину-мішень після розпізнавання на ній чужорідного пептиду в комплексі з молекулами МНС.

Т-Лімфоцити-хелпери (CD4+-клітини) — субпопуляція Т-лімфоцитів, що бере участь у реалізації специфічної імунної відповіді гуморальним або клітинним шляхом. Нині розрізняють Th1 і Th2. Th1 беруть участь і сприяють розвитку Т-клітинних імунних реакцій, продукуючи ІЛ-2, γ -ІНФ, ТНФ- α . Th2 беруть участь у реалізації гуморальних реакцій, продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13. Крім того, продукуючи ІЛ-10, вони здатні пригнічувати функцію Th1. Таку саму супресорну функцію щодо Th2 здійснює γ -ІНФ. На поверхні Т-лімфоцитів-хелперів розташований CD4-маркер. Хелперні Т-лімфоцити розпізнають антиген, що презентується молекулами МНС класу II.

Толерантність — стан організму, при якому він не дає імунологічної відповіді на власні (self) антигени і розвивається в процесі дозрівання імунної системи.

Трансгенний — термін, що позначає факт перенесення генів, отриманих в одному організмі, в інший.

Fab-Фрагмент (антигензв'язувальний) — фрагмент імуноглобулінів, що зв'язує антиген. У IgG є два Fab-фрагменти, що містять обидва легкі ланцюги і N-кінцеві частини обох важких ланцюгів, зв'язаних між собою дисульфідними містками. Fab-фрагменти визначають валентність імуноглобулінів, тобто, ту кількість антигену, що може зв'язати даний конкретний імуноглобулін.

Фагоцити — клітини, включаючи моноцити-макрофаги, а також нейтрофіли, що спеціалізуються на поглинанні клітинного матеріалу ендогенного й екзогенного походження.

Фібробласт — клітина сполучної тканини, яка продукує колаген і відіграє важливу роль у загоєнні ран.

Фітогемаглютинін (ФГА) — рослинний лектин, білок рослинного походження, що діє як Т-клітинний мітоген.

Fc-Фрагмент — фрагмент, який кристалізується (константний); не здатний зв'язувати антиген. До його складу входять C-кінцеві частини важких ланцюгів імуноглобулінів. Функціональне значення Fc-фрагмента полягає в зв'язуванні з Fc-рецептором, наявним на мембрані багатьох клітин, C1q-компонентом комплементу, що призводить до активації комплементу класичним шляхом, а також у реалізації транспорту IgG крізь плаценту до плода.

Хелперні фактори — молекули, які продукують Т-лімфоцити-хелпери, що сприяють розвитку імунної відповіді.

Хемотаксис — спрямована міграція клітин у відповідь на продукцію певних хемотаксичних факторів.

HLA (human leukocyte antigens) — головний комплекс гістосумісності (ГКТ) людини.

Цитокіни — загальна назва білків низької молекулярної маси, що продукуються різними клітинами й здатні стимулювати або пригнічувати диференціацію, проліферацію або функцію імунних клітин. Є медіаторами міжклітинних взаємодій.

Список літератури

1. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / Андрейчин М.А., Чоп'як В.В., Господарський І.Я. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005.- 372 с.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / Анисимов В.Н.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.- 468 с.
3. Антоняк СМ., Щербинська А.М. Клінічний протокол антире-тровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих і підлітків / СМ. Антоняк, А.М. Щербинська — «Міжнародний альянс з ВІЛ/СНІД в Україні», 2004. - 112 с.
4. Бажора Ю.И. «Клиническая імунологія»- Одесса, Одесский государственный медицинский университет, 2000.-384 с.
5. Бобкова М.Р. Имунитет и ВИЧ-инфекция / Бобкова М.Р. — М.: Олимпия Пресс, 2006.-240 с.
6. ВИЧ-инфекция / [Рахманова А.Г., Виноградова Е.Н., Воронин Е.Е., Яковлев А.А.] - СПб., 2004. - 696 с.
7. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева, О.Г. Юрин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003.- __с.
8. Всесвітня організація охорони здоров'я. Імунізація людей, що живуть з ВІЛ/СНІДом, та людей з високим ризиком ВІЛ-інфекції. WHO Regional Office for, Copenhagen, 2006.
9. Державний протокол «Попередження передачі ВІЛ від матері до дитини» № 716 від 14.11.2007 р.
10. Джон Бартлетт, Джоэл Галлант Клинический подход к лечению ВИЧ-инфекции.- Балтимор, Мэриленд, издательство Университета Джонса Хопкинса, 2003.- 394 С.
11. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряева – К.: «Здоров'я», 2004. – 636 с.
12. Змушко Е. И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Змушко Е. И. - СПб: «Питер», 2001. – 576 с.
13. Иммунодефицитные состояния /Под ред. В.С.Смирнова, И.С.Фрейдлин. -СПб: Изд-во "Фолиант", 2000. - 568 с.
14. Иммунология и алергология (цветной атлас): учебное пособие для студентов медицинских вузов /Под ред. А.А.Воробьева, А.С.Быкова, А.В.Караулова. –М.: «Практическая медицина», 2006. – 288 с.
15. Иммунология. Практикум/ Под ред. Л.В. Ковальчука. – М.: Изд-во "ГЭОТАР-Медиа", 2010. – 176 с. (для студентов МБФ).

16. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В.Є. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 504 с.
17. Кишкун А. А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике/Кишкун А. А. - М.: МИА, 2006. - 536 с.
18. Климов В.В. и соавт. Клиническая иммунология и аллергология. - Т.: Изд-во «Печатная мануфактура», 2008. - 212 с.
19. Клинико-иммунологическая эффективность иммунологических препаратов: справ. под ред. М. П. Костина, Н. В. Медуницына - М. : Миклош, 2008. - 256 с.
20. Клиническая аллергология и иммунология: Под редакцией Л. А. Горячкиной, К. П. Кашкина — Санкт-Петербург, Миклош, 2009.- 432 с.
21. Клиническая иммунология.- Руководство для врачей под ред. Е.И. Соколова.- М.: Медицина, 1998.- 45 с.
22. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / под ред. А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.
23. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / [Г.М. Дранік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.]; за ред. проф. Г.М. Драніка.- К.: Здоров'я, 2006.- 888 с.
24. Клінічна імунологія та алергологія; за ред. О.М. Біловола, П.Г. Кравчуна, В.Д. Бабаджана, Л.В. Кузнецової.- Х.: Вид-во «Гриф», 2011.-620 с.
25. Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник / За ред. Кузнецової Л.В., Бабаджана В.Д., Фролова В.М.- Київ: ООО «Полиграф плюс», 2012. - 922 с.
26. Клиническая лабораторная диагностика: Справочник для врачей / В.В.Медведев, Ю.З.Волчек / Под ред. В.А.Яковлева.— СПб.: Гиппократ, 2006.— 360 с.
27. Кравченко Е.М. ВИЧ-инфекция и иммунная система: их взаимодействие и последствие / Е.М. Кравченко, В.Н. Иванищев // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология, 2009.- №3(22).- С.23- 28.
28. Лабораторные методы исследования в клинике: М51 Справочник/Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др.; Под ред. В. В. Меньшикова.— М.: Медицина, 1987.—368 с.
29. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение).- М.- Медицинская книга, 2003.- 444 с.
30. Методы клинических лабораторных исследований/под ред. В.С.Камышиникова. - 4-е изд. - М.:МЕДпресс-информ, 2011.-752 с.
31. Мирошник О.А., Редькин Ю.В. Иммуномодуляторы в России: Справочник. 2-е издание. Омск: Изд-во «Омская областная типография», 2006. - 432 с.

32. Наглядная иммунология/ Г.-Р.Бурместер, А.Пецутто; Пер. с англ. – М., «БИНОМ. Лаборатория знаний», 2007. – 320 с.

33. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Никулин Б.А.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 376 с.

34. Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы / Под общ. ред. Ю.В. Редькина, О.А. Мирошника, В.В. Лобова - Омск: Омская медицинская академия, 2002. - 100 с.

35. Основы клинической иммунологии и методологические подходы к оценке иммунного статуса: Практикум / А.Г. Гончаров; И.С. Фрейдлин; В.С. Смирнов и др.; Под общей редакцией М.Г. Романцова / Калинингр. ун-т. - Калининград, 1997. - 73 с.

36. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г, Земсков В.М. Иммунный статус, критерии его оценки и коррекция иммунных нарушений.- К. Здоров'я, 1995. - 210 с.

37. Полетаев А. Б. Клиническая и лабораторная иммунология.- М.: Медицинское информационное агентство, 2007.- 184 с.

38. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии [Текст] / Рабсон А., Ройт А., Делвз П. пер. с англ. Л. А. Певницкого - М. : БИНОМ, 2006. - 320 с.

39. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям / Под ред. С. Зайхнера, Дж. Рид. – М.: Медицина, 2008.- 255 с.

40. Руководство по применению наборов реагентов для обнаружения специфических участков ДНК возбудителей инфекций методом ПЦР с флуоресцентной детекцией результата по «конечной точке» (End Point).- ООО НПФ «ЛИТЕХ», 2011.- 41 с.

41. Н.Х. Сетдикова, Т.В. Латышева, Б.В. Пинегин, Н.И. Ильина Иммунодефициты: принципы диагностики и лечения.- М.:ФАРМАРУС ПРИНТ, 2006.- 20 с.

42. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология - М.: Изд-во "Медицина", 2010. - 752 с. (для студентов МБФ).

43. Хоффман К., Рокстро Ю., Кампс Б. Лечение ВИЧ-инфекции. – 2005.

44. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни / Шувалова Е.П. - М.: Медицина, 2001.-324 с.

45. Шушкевич, Н. И. Учебное пособие по иммунологии / Н. И. Шушкевич, И. М. Морозова, С. В. Соболева ; Владим. гос. ун-т. – Владимир ; Изд-во Владим. гос. ун-та, 2006. – 100 с.

46. Якобисяк М. Імунологія: Пер. з польської за ред. проф. В. В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004.- 672 с.

47. Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник // За загальною редакцією доктора медичних наук, професора Кузнецової Л.В; доктора медичних наук, професора Фролова В.М.; доктора медичних наук, професора Бабаджана В.Д. – К. ООО «Поліграф плюс», 2012. – 922с.

48. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология //ООО Полиграф-книга.-2006.-480 с.

49. Наглядная аллергология / М.Рекен, Г.Греверс, В.Бургдорф; пер.с англ.. – М.: БИНОМ Лаборатория знаний, 2009. – 238с.: ил. – (Наглядная медицина).

50. Иммунология: // под ред. Акад.. РАМН, проф.. Р.М. Хаитова – М., МЕДпресс – информ, 2002. – 624 с.

51. Михайленко А.А., Базанов Г.А. Профилактическая иммунология. – Москва-Тверь; ООО «Издательство «Триада», 2004. – 448 с.

52. А. М. Земсков, Ю. В. Сергеев. Немедикаментозная иммунокоррекция. - М.: Москва.- 2002. – 263 с.

53. В.Є. Казмірчук, Д.В. Мальцев. – Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. – Киев. – ООО “Доктор - Медиа”. – 2010. – 328 с.

54. Клиническая иммунология и аллергология. (под редакцией Г.Лолора младшего, Т.Фишера, Д.Адельмана). - М.: Практика. - 2000.- 806 с.

Національний підручник

Кузнецова Лариса Володимирівна
Бабаджан Володимир Данилович
Харченко Наталія В'ячеславівна
Прилуцький Олександр Сергійович
Гарник Тетяна Петрівна
Пілецький Анатолій Михайлович
Зайков Сергій Вікторович
Кравчун Павло Григорович
Альошина Раїса Михайлівна
Літус Віктор Іванович
Гавриленко Тетяна Іллівна
Курченко Андрій Ігорович
Літус Олександр Іванович
Романюк Лілія Іванівна
Вороненко Наталія Юріївна
Осипова Людмила Станіславівна

Назар Олег Володимирович
Хоменко Ірина Михайлівна
Назаренко Олександр Павлович
Кузнецов Геннадій Васильович
Соцька Яна Анатоліївна
Лоскутова Ірина Володимирівна
Грем'яков Антон Васильович
Кузнецов Олексій Геннадійович
Воронцова Лоліта Леонідівна
Юркіна Алла Валеріївна
Слізарова Тетяна Олександрівна
Бондаренко Тетяна Миколаївна
Ринчак Петро Іванович
Нагорна Олена Олександрівна
Залюбовська Олена Іллівна
Андріанова Ірина Володимирівна
Машенська Тетяна Вікторівна

ІМУНОЛОГІЯ

Національний підручник
для медичних ВНЗ IV рівня акредитації та медичних факультетів університетів

За редакцією Л.В. Кузнецової, В.Д. Бабаджана, Н.В.Харченко

Коректор
Комп'ютерна верстка

Формат 60х84/16. Умов. друк. арк. . Наклад прим. Зам.
21018, м. Вінниця, вул.. Р.Скалецького, 15. ТОВ «Меркьюрі-Поділля»